

# ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

補償が有る場合、その内容	
<b>個人情報保護の方法</b>	
連結可能匿名化の方法	研究責任者の責任のもと、氏名、生年月日、住所などの個人を特定できる情報を取り除き、代わりに新たな登録番号をつけ、個人を特定できなくする。具体的には、氏名・生年月日などの個人を特定できる情報をコード化して、患者に関する情報は情報管理者の責任の下で、書類・データベース等に厳重に保管する。
その他	研究結果の公表に際しては、個人情報保護法に則り、個人情報の保護に十分配慮する。公表される個人に関する情報としては年齢、疾患名、性別のみである。
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>骨髄穿刺及び細胞培養にかかる費用は、すべて島根大学と産業技術総合研究所 セルエンジニアリング研究部門 組織・再生工学研究グループが負担をする。骨髄穿刺等の島根大学でかかる費用は、文部科学省・委託研究「平成20年度再生医療実現化プロジェクト」の1つである「重度先天性骨代謝疾患に対する遺伝子改変間葉系幹細胞移植治療法の開発」の研究費より、細胞培養に掛かる費用は産業技術総合研究所 セルエンジニアリング研究部門 組織・再生工学研究グループの運営交付金より資金を調達する。</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>これまで、我々が経験した患者さんを含めて、3人の患者さんが骨髄移植、骨移植および骨芽細胞・間葉系幹細胞移植を施行して救命された。本疾患に対してこれらの治療を行った報告は3例しかないが、これらの治療以外で救命された例はない。現在のところ、他の方法では治療では期待できない。そこで、本計画では重症低ホスファターゼ症の患者を救命するために、骨髄移植と間葉系幹細胞を用いた移植治療研究を行う。以上より、骨髄移植と間葉系幹細胞のみを移植することに新規性が認められる。</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
- 研究機関の基準に合致した研究機関の施設の状況
- 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
- 同様のヒト幹細胞臨床研究に関する内外の研究状況
- 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
- 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
- その他(資料内容: ポンチ絵 )
- その他(資料内容: 低ホスファターゼ症の概略 )

## 人間を対象とする医学の研究及び臨床応用申請書

平成22年4月9日 (提出)

島根大学医学部長 殿

申請者(研究責任者)

所属・職名 輸血部 講師

氏 名 竹谷 健 印

(英文) 所属・職名 Division of Blood Transfusion,  
Associate professor

氏 名 Takeshi Taketani

所属講座等教授

氏 名 山口 清次 印

### 1 課題名

**重症低ホスファターゼ症に対する骨髄移植併用同種間葉系幹細胞移植**

Allogeneic Bone Marrow and Mesenchymal Stem Cell Transplantation for patients with severe Hypophosphatasia

### 2. 研究等分担者

所 属 ・ 職 名	氏 名
島根大学医学部小児科.....・教授	山口 清次
同.....・准教授	福田 誠司
同.....・講師	金井 理恵
同.....・講師	鬼形 和道
同.....・助教	小林 弘典
同.....・助教	四本 由郁
産業技術総合研究所	
健康工学研究部門・産総研招聘研究員	太串 始
健康工学研究部門・主任研究員	服部 耕治

健康工学研究部門・研究員  
健康工学研究部門・研究員  
健康工学研究部門・研究員

大西 弘恵  
勝部 好裕  
町田 浩子

### 3. 研究等を行う具体的な場所

- (1) 島根大学医学部附属病院3階西病棟
- (2) 産業技術総合研究所 関西センター 尼崎事業所  
〒661-0974 尼崎市若王寺3-11-46

### 4. 研究等の概要

#### 意義

重症低ホスファターゼ症の患者さんを救命すること。

#### 目的

低ホスファターゼ症とは、生まれつき骨を作るのに必要なアルカリホスファターゼ (ALP) という酵素が生まれつき正常に働かないことにより、骨を作ることが障害される遺伝性の病気である。この病気の重症の患者さんは、全身の骨が徐々に菲薄化して骨折しやすくなり、特に呼吸筋を支える肋骨などが骨折するために呼吸不全で乳幼児期に死亡する。この病気に対しては、これまで有効な治療法がなかった。しかし、近年、致死型の低ホスファターゼ症の患者さん2例に対して、健常人（提供者）の**骨髄**および**骨**、骨をつくる**骨芽細胞**や骨芽細胞のもと（起源）の細胞である**間葉系幹細胞**を**移植**することによりその提供者の細胞が患者さんの骨に到達（生着）して骨を作り、患者さんが救命されていることが報告されている。このことから、我々は2004年に同じ疾患の患者さんに骨髄移植、骨移植、間葉系幹細胞移植を行い、救命することができた。

現在、申請者らは、島根大学および産業技術総合研究所の共同研究で文部科学省・委託研究「平成20年度再生医療実現化プロジェクト」の1つである「**重度先天性骨代謝疾患に対する遺伝子改変間葉系幹細胞移植治療法の開発**」に参加して研究を進めている。具体的には、患者さん本人由来の間葉系幹細胞に正常のALP遺伝子を導入し、導入遺伝子の安全性を確認した上で患者に戻すという遺伝子細胞治療を開発し、同疾患の根治治療を行う予定である。しかし、現時点で遺伝子細胞治療を臨床応用できる段階ではない。したがって、提供者（健常人）からの間葉系幹細胞（他家細胞）を患者さんに移植する細胞治療することによって、重症低ホスファターゼ症の患者さんを救命することが期待されるため、今回、**骨髄移植併用同種間葉系幹細胞移植**を臨床研究として行う。

#### 方法

患者さんが本学附属病院小児科を受診して、そのご家族が本治療に同意された後、患者さんに間葉系幹細胞を提供する最適な提供者をご家族の中から決定する。

提供者の骨髄を採取して、患者さんに骨髄移植を行う。また、採取された骨髄の一部を用いて産業技術総合研究所で間葉系幹細胞を培養・増殖して、患者さんに、適切な間葉系幹細胞を経静脈的に投与する。骨髄移植の前には、抗がん剤を投与して、骨髄および間葉系幹細胞移植の後に免疫抑制剤を投与して、移植された骨髄および間葉系幹細胞が拒絶されないようにする。その後、症状および骨の状態などをみて、間葉系幹細胞移植を繰り返し行う。

### **予定症例数**

5例

### **国内外の研究状況、学会等の見解**

これまで、我々が経験した患者さんを含めて、3人の患者さんが骨髄移植、骨移植および骨芽細胞・間葉系幹細胞移植を施行して救命された。本疾患に対してこれらの治療を行った報告は3例しかないが、これらの治療以外で救命された例はない。そのため、本疾患へのこれらの治療への応用とその効果が期待されている。

### **実施期間**

承認日から平成25年3月31日まで

## **5 研究等における倫理的配慮について**

### **(1) 研究等の対象となる者の尊厳と人権の擁護**

以下の内容を口頭で詳しく説明すると同時に、担当医は以下の内容を遵守する。1) 病名、推測される予後に関する説明および本治療の内容、2) 治療により期待される効果、有害事象、合併症、後遺症とその対処療法について、3) 費用負担と補償（間葉系幹細胞培養増殖にかかる費用は研究費でまかなわれること、健康被害が生じた場合の補償は一般診療での対処に準ずることなど、一般診療と同様であることの説明）、4) 代替治療法（現在行っている一般的治療法や標準治療法の内容、効果、毒性など、代替治療を選択した場合の利益と不利益）、5) 同意拒否と同意撤回（臨床試験参加に先立っての同意拒否が自由であること、いったん同意した後の同意の撤回も自由であり、それにより不当な診療上の不利益を受けないこと）、6) 人権保護（氏名や個人情報等は守秘されるための最大限の努力が払われること）、7) 質問の自由（担当医の連絡先を文書で知らせ、治療内容について自由に質問できること）。

### **(2) 研究等の対象となる者に理解を求め同意を得る方法**

担当医は患者本人と親権者（法定代理人）への添付の説明文に沿って内容を説明する。

ただし、今回の患者は幼少のため理解できないため、親権者（法定代理人）に対する説明となる。さらに、今回は骨髄提供者または提供者の親権者（法定代理人）に対する説明も要する。

説明を行った後に、内容の理解を確認した上で、添付書類の同意書を用いて、説明医師と、説明を受けた親権者および骨髄提供者または提供者の親権者（法定代理人）が日付を記載し、署名する。同意文書は2部複写し、1部は親権者および骨髄提供者または提供者の親権者（法定代理人）に手渡し、1部は研究責任者が保管する。原本はカルテに保管する。

### **（3）研究等の対象となる者の安全性の確保、不測の事態が発生した場合の対処法及び医学上の貢献度の予測**

#### 1) 安全性の確保

安全かつ適切に治療を行うため、薬剤投与は入院治療で行い、外来でも定期的に診察および検査を行う。

#### 2) 不測の事態が発生した場合の対処法

副作用が生じた場合、治療を一時中断または投与量を減らす。また、それぞれの症状に対しての対処療法を行う。重篤な副作用の場合は、治療そのものを中止する。

#### 3) 医学上の貢献度

本疾患は放置すると致死的な経過をとるため、救命するためには上記の治療を試みる価値があると思われる。骨髄移植および間葉系幹細胞移植を行うにあたり、免疫抑制剤による副作用、拒絶反応などを合併する可能性が考えられる。これらに対して定期的検査、および適切な治療を行い、細心の注意を払って全身管理を行う。

現在、本疾患に対する根治的治療法はないため、これらの治療が成功した場合、同じ病気で苦しんでいる病気の子供たちへの応用が進み、生命予後の改善に大きく寄与することが予測される。

# 研究計画書

平成22年4月9日（提出）

## 1. 課題名

### 重症低ホスファターゼ症に対する骨髄移植併用同種間葉系幹細胞移植

## 2. 研究の背景

低ホスファターゼ症とは、生まれつき骨を作るのに必要なアルカリホスファターゼ（ALP）という酵素が正常に働かないことにより、骨を作ることが障害される病気である<sup>1-4</sup>。この病気の臨床像は、致死的なタイプから歯が抜けやすいだけのタイプまでさまざまである<sup>1-4</sup>。致死型の患者は、乳幼児期に発症して、全身の骨が徐々に菲薄化して骨折しやすくなり、特に呼吸筋を支える肋骨などが骨折するために呼吸不全で死亡することが多い<sup>1-4</sup>。この病気に対する現在の治療は、対処療法しか存在せず、有効な根治療法はない<sup>1-4</sup>。しかし、近年、致死的な低ホスファターゼ症の患者に、健常人（提供者）の**骨髄**および**骨**をつくる**骨芽細胞**や骨芽細胞のもと（起源）の細胞である**間葉系幹細胞**を移植することによりその提供者の細胞が患者さんの骨に到達（生着）して骨を作り、患者が救命されていることが報告されている<sup>5,6</sup>。このことから、我々は2004年に同じ疾患の患者さんに骨髄移植、骨移植、間葉系幹細胞移植を行い、患者さんを救命することができた<sup>7</sup>。

現在、申請者らは、島根大学および産業技術総合研究所の共同研究で文部科学省・委託研究「平成20年度再生医療実現化プロジェクト」の1つである「**重度先天性骨代謝疾患に対する遺伝子改変間葉系幹細胞移植治療法の開発**」（以下、**再生医療プロジェクト**）に参加して研究を進めている。具体的には、患者本人由来の間葉系幹細胞あるいは間葉系幹細胞由来iPS細胞に正常のALP遺伝子を導入し、導入遺伝子の安全性を確認した上で患者に戻すという遺伝子細胞治療を開発し、根治療法のない同疾患の根治治療を行う予定である。しかし、現時点で遺伝子細胞治療を臨床応用できる段階ではない。したがって、健常人（提供者）からの骨髄および間葉系幹細胞を患者さんに移植することによって、重症低ホスファターゼ症の患者さんを救命することが期待できるために、骨髄移植および間葉系幹細胞移植を臨床研究として開発する。

今回、**骨髄移植および間葉系幹細胞を移植**する理由は以下のとおりである。

- ① これまで細胞治療を行われた3例は全例骨髄移植が行われている。これは、間葉系幹細胞が拒絶されないために、免疫細胞である骨髄も間葉系幹細胞の提供者と同一とする必要があると考えられているからである。
- ② 骨髄移植後の間葉系幹細胞は患者由来であることが証明されている<sup>8,9</sup>。そのため、骨髄移植だけでは間葉系幹細胞が提供者由来に変わらないため、骨髄移植と間葉系幹細胞移植を併用する必要がある。
- ③ ラットの実験において、同種の間葉系幹細胞移植は免疫抑制剤を用いることで間葉系

幹細胞移植は生存して、骨を形成することが明らかとなっている<sup>10</sup>。

- ④ 間葉系幹細胞移植は海外では造血幹細胞移植後の移植片対宿主病（GVHD）、クローン病、1型糖尿病、心血管障害、骨形成不全、先天性代謝疾患などの疾患に臨床応用されている<sup>11-14</sup>。有効性は各疾患でばらつきがあるが、間葉系幹細胞を投与することの副作用はほとんどなく、安全に行われている<sup>11-14</sup>。
- ⑤ 研究分担者である産業技術総合研究所・健康工学研究部門は、骨髄から間葉系幹細胞を培養増殖する経験を有している。約80例のさまざまな疾患を有した患者に対して、培養した間葉系幹細胞を移植している。
- ⑥ 骨髄移植は治療の方法や安全性が明らかとなっている。

### 3. 研究目的

根治療法のない致死的な重症低ホスファターゼ症の患者に提供者由来の間葉系幹細胞移植を行い、患者を救命すること。

### 4. 研究方法

#### 1) 重症低ホスファターゼ症の診断

低ホスファターゼ症は、四肢の短縮や変形、易骨折性、体重増加不良、低身長などで発見されて、血清ALPが低いことで診断される<sup>1-4</sup>。致死的なタイプは、周産期あるいは乳児期のいずれかに発症する<sup>1-4</sup>。しかし、この時期に発症する患者の中には、成長とともに徐々に症状が改善するタイプが存在する<sup>2-4</sup>。血清ALPの値は重症な患者ほど低い、その閾値を設定することはできない<sup>1</sup>。現時点で重症度を決定する因子は、呼吸障害の有無およびALP遺伝子の変異部位である<sup>2,3,15-18</sup>。呼吸障害は出生時から存在することもあるが、徐々に顕著化することもあるため、診断時に有用なのはALP遺伝子変異部位の同定である。そのため、今回の臨床研究は致死的な患者に限定されるため、致死的な患者を診断する必要がある。そのため、乳幼児期発症の患者において、ALP遺伝子の全領域の遺伝子解析を行い、重症なタイプのALP遺伝子変異を有する患者を同定する。また、骨髄穿刺により骨髄約2mlを採取して、産総研・健康工学研究部門での培養や分化誘導による間葉系幹細胞の増殖能や骨形成能を調べて、患者の間葉系幹細胞の機能評価を行う。

#### 2) 対象

この臨床研究の対象者は、重症低ホスファターゼ症の患者である。これまでの報告および疫学調査から、対象患者の条件として、以下の4項目を満たすものとする<sup>1-4, 15-18</sup>。

- ① 生後6か月以内に発症する
- ② 呼吸障害を合併している
- ③ ALP活性の低いALP遺伝子変異を有している
- ④ 間葉系幹細胞の骨形成能が低下している

### 3) 骨髄提供者の選定

本臨床研究は健常人の骨髄および間葉系幹細胞を用いる。間葉系幹細胞は骨髄に存在するため、健常人の骨髄を採取する必要がある。患者の家族（2親等以内）の中でこの病気ではない人から、最も適切な間葉系幹細胞をもつ人を症状および血液検査（ALP、肝機能、腎機能など）、ALP遺伝子検査から選定する。また、骨髄移植を併用するため、患者および骨髄提供者のHLA検査を行い、最適な提供者を決定する。

骨髄提供者の選定基準は、以下のとおりである。

- ① 患者のご家族（血縁関係のある2親等以内）である
- ② 症状および骨レントゲン、骨密度などから、骨形成が正常に行われている
- ③ ALP活性が正常である
- ④ ALP遺伝子が正常である、または、ALP遺伝子異常があってもALP活性が正常である
- ⑤ HLAが一致している、または、一致していなくても骨髄の生着や重篤な移植後合併症が起きる可能性が低い
- ⑥ 感染症マイナス(HIV(ヒト免疫不全ウイルス)、HBV(B型肝炎)、HCV(C型肝炎)、HTLV1(成人T細胞白血病ウイルス)検査結果陰性)である
- ⑦ その他、骨髄提供者として不適切な条件を有していない

骨髄提供者の優先順位は、両親がALP遺伝子異常を認めてもその表現型が正常であり、患者とのHLA不一致の程度が骨髄移植に耐えうる場合、両親のどちらかをドナーとする。しかし、両親のどちらも、ALP遺伝子変異を有し、かつ表現型が正常でない場合（症状がある場合）、HLA不一致の程度が高く骨髄移植の合併症であるGVHDや拒絶反応などの重篤な有害事象を発生する可能性が高い場合にのみ、未成年である同胞をドナーとする。この際は、未成年の人権保護に十分に留意して、親権者に説明する。なお、未成年者からの骨髄採取について、両親に説明して同意を得るだけでなく、可能な限り未成年者本人にも十分に説明する。この場合、15歳以上の場合には、本人の承諾を得て行う。本人の承諾のない場合には、骨髄提供者としない。15歳未満の場合には、年齢に応じて本人に理解できるように説明を試みて、可能な限り本人の承諾を得ることに努力する。さらに、未成年者が骨髄提供者になる場合、島根大学医の倫理委員会で骨髄提供者としての妥当性を審査して、また、ソーシャルワーカーあるいはコーディネーターから家族および未成年である提供者に説明を行った後に、未成年が提供者として適切かどうか決定する。

### 4) 骨髄提供者からの骨髄採取

最も適している間葉系幹細胞を有している健常人に骨髄採取の説明を行い、同意を得られた後、骨髄を採取する。骨髄提供者が未成年の場合、代諾者に説明して、同意を得る。骨髄採取は、無菌での操作が必要であるため、手術室あるいは無菌室で行う。骨髄採取量は100～120mlである。採取中の麻酔は骨髄提供者、小児科医師および麻酔科医師により決定される。採取方法は、骨髄提供者の腸骨から、1回の穿刺で約10mlの骨髄を採取する。



## 5) 骨髄移植

### ① 移植時期

重症低ホスファターゼ症は生後間もなくより呼吸障害が出現して1年以内に亡くなるため、診断が確定したら可及的速やかに移植を行う。

### ② 骨髄移植の前処置

骨髄提供者の骨髄を生着させる必要があるため、提供者の骨髄を移植する前に患者さんの骨髄を抗がん剤により排除する必要がある。抗がん剤として、ブスルファン (0.9-1mg/kg/dose×4回/day、4日間)、シクロフォスファミド (50mg/kg/dose、4日間)、抗胸腺グロブリン (1.25mg/kg/dose、4日間) を用いる。なお、患者の状態により、投与量および投与薬剤を変更することもある。

### ③ GVHD予防

骨髄生着により発症するGVHD予防に対して、メソトレキセート (10-15mg/kg/dose、4日間) およびタクロリムスを用いる。タクロリムスの投与量は、0.02～0.04 mg/kg/dayを経静脈的に投与するが、後述している通り、間葉系幹細胞の拒絶のためにもタクロリムスを使用するため、投与量や投与期間などは、間葉系幹細胞移植の状態を考慮して、患者ごとに調節する必要がある。状態が落ち着いてきた場合、タクロリムスは経口投与に変更する。

### ④ その他

骨髄移植を行うに当たり、抗がん剤の副作用対策 (制吐剤など) や感染対策 (無菌室、抗菌薬予防内服など)、輸血、栄養管理などは通常 of 骨髄移植に準じて行う。

## 5) 間葉系幹細胞の培養増殖

採取された骨髄は産業技術総合研究所・健康工学研究部門に搬送され、牛胎児血清を含んでいる液体培地を用いてフラスコ内で培養すると、約14日間で間葉系幹細胞が増殖する。この培養細胞の一部を後述6)のために保存する。治療に必要な細胞数を得るため、増殖した細胞を分けて、複数の別のフラスコ内で約7日間代培養し、治療に使用する。この増殖した細胞の一部も同様に保存する。牛の血清を使用することで狂牛病との関連が危惧されているが、牛海綿状脳症の発生していない地域 (ニュージーランドあるいはオーストラリア) の牛の血清を使用すること、放射線照射などによる最大限の滅菌処理を行うことなどで可能な限りの対処を行う。

なお、間葉系幹細胞の品質等の確認、および間葉系幹細胞の調製機関として適正に関しては、調製機関である産業技術総合研究所の倫理委員会で審査して頂くこととする。

さらに、島根大学での骨髄の採取、産業技術総合研究所・健康工学研究部門への骨髄の搬送および同施設での間葉系幹細胞の培養増殖、調整された間葉系幹細胞の島根大学への搬送は、本研究の島根大学の研究分担者が行うこととする。

## 6) 間葉系幹細胞の保存および基礎的研究

培養された間葉系幹細胞の一部は安全性の確認のため、凍結して10年間保存する。さらに、余剰の細胞は基礎的研究に使用する。

## 7) 間葉系幹細胞移植

### ① 移植時期

重症低ホスファターゼ症は生後間もなくより呼吸障害が出現して1年以内に亡くなるため、診断が確定したら可及的速やかに移植を行う。

### ② 患者への間葉系幹細胞の投与

産総研で培養増殖された間葉系幹細胞を経静脈的に投与する。間葉系幹細胞の移植細胞数は患者の体重当たり $10^6$ 個/kg以上を目標とする。

### ③ 免疫抑制剤の投与

同種移植を行う場合、提供者と患者の主要組織抗原（HLA）を合わせる必要がある。HLAが一致していない場合、拒絶反応が誘発される。間葉系幹細胞は、HLAクラス1の発現がないため、HLAが一致していなくても拒絶反応が起きにくい<sup>11,19</sup>。しかし、長期に生存し、MSCの機能を維持するためには、免疫抑制剤が必要となる<sup>10,20,21</sup>。上述したように、免疫抑制剤を長期に使用しなくても、提供者の細胞が骨を作っていることが報告されていること<sup>6,7</sup>、また、免疫抑制剤を長期使用することによる副作用が懸念されることから、今回は、免疫抑制剤を造血幹細胞移植および臓器移植に準じて、6か月間使用することとする。免疫抑制剤の中で、タクロリムスは、間葉系幹細胞の骨への分化を促進し、ALP活性を増強させることが報告されている<sup>20,21</sup>。また、タクロリムスは、乳児において造血幹細胞移植や臓器移植、ネフローゼ症候群などの免疫疾患に、数多く使用されており、その安全性と有効性が示されている<sup>22-26</sup>。以上より、今回の移植では、タクロリムスを使用する。

タクロリムスの投与量は、0.02~0.04 mg/kg/dayを経静脈的に投与する。治療濃度域と安全域が狭いため、血中濃度を測定して、trough値を造血幹細胞移植および臓器移植を参考にして、以下のように設定する。移植後180日より、漸減中止とする。しかし、前述したGVHD予防に対してもタクロリムスを使用するため、GVHDの程度などで、投与量や血中濃度などを患者ごとに調節する必要がある。

なお、タクロリムス中止後、間葉系幹細胞の生存率および骨形成能も低下して、症状および検査値が悪化する場合は、免疫用剤の投与の延長を検討する。

投与日程	タクロリムスのトラフ値 (ng/mL)
移植前日~移植後1週間	12~15
移植後1週間~30日	10~12
移植後30日~180日	5~10

## 8) 移植後の評価（移植後から6歳まで）

- ・臨床症状： バイタルサインおよび呼吸状態（毎日）  
身体計測、成長・発達（月1回）
- ・検査： 週1回：ALP、カルシウム、リン、マグネシウム、  
一般尿（沈査も含む）、尿中カルシウム/クレアチニン

月1回：尿中ホスホエタノールアミン、ピリドキサルリン酸、  
NAPスコア、副甲状腺ホルモン、ビタミンD、  
骨型ALP、オステオカルシン、尿中NTX、  
尿中デオキシピリジノリン

適宜：末梢血、生化学、免疫グロブリン、  
タクロリムスの血中濃度

成長ホルモン、甲状腺ホルモン、骨髄穿刺、骨生検

・画像： 月1回：全身骨レントゲン、胸部レントゲン、骨塩定量

・その他： 整形外科、歯科、眼科、脳外科、リハビリテーション

\*なお、臨床研究が終了後、救命された場合、骨の発達などを観察する必要があるため、また、予期せぬ症状なども確認する必要があるため、6歳から18歳まで、年1回、以下の評価を行う。

・臨床症状： 身体計測、成長・発達（月1回）

・血液検査： 末梢血、生化学、免疫グロブリン、ALP、カルシウム、リン、  
マグネシウム、ピリドキサルリン酸、NAPスコア、副甲状腺  
ホルモン、ビタミンD、骨型ALP、オステオカルシン、成長ホ  
ルモン、甲状腺ホルモン

・尿検査： 一般尿（沈査も含む）、尿中カルシウム/クレアチニン、尿中ホ  
スホエタノールアミン、尿中NTX、尿中デオキシピリジノリン

・画像： 全身骨レントゲン、胸部レントゲン、骨塩定量

・その他： 整形外科、歯科、リハビリテーション

## 9) 副作用とその対策

骨髄および間葉系幹細胞を投与することで起こる副作用は、アレルギー反応が挙げられる。それに対しては、抗ヒスタミン剤およびステロイドを前投与して、予防する。

抗がん剤の副作用は、食欲低下、嘔気、嘔吐、下痢などの消化器症状、脱毛、骨髄抑制（貧血、血小板減少、白血球減少）が挙げられる。消化器症状に対して、高カロリー輸液、制吐剤、骨髄抑制に対して、輸血、感染予防（無菌室、抗菌薬投与など）で対応する。

骨髄移植後の副作用として、感染症とGVHDなどが挙げられる。感染症に対して、抗菌薬投与などで対応する。GVHDに対しては、免疫抑制剤を予防的に投与（メソトレキセートおよびタクロリムス）して、もしGVHDが発症した場合、ステロイドなどの他の免疫抑制剤の投与を検討する。

特に、タクロリムスの副作用は、腎障害、高血糖、中枢神経障害（頭痛、けいれんなど）、心不全、高血圧、低マグネシウム血症、高カリウム血症、高コレステロール血症、腹部膨満、下痢、多毛、手指の振戦、感染症などが挙げられる。これらの副作用は、血中濃度に比例するものが多いことから、血中濃度測定を定期的に行い、至適濃度内に管理する。また、症状を観察し、定期的な検査を行うことで、もし副作用が生じた場合、早期に副作用を発見し、対処する。感染症に関しては、抗菌薬内服などで予防に努める。

提供者の間葉系幹細胞が生着したかどうか判定するために、定期的に骨髄検査を行う。この疾患は骨が脆弱であるため、骨髄検査に伴う骨折の危険性がある。しかし、骨髄検査に精通した医師が行うこと、同じ疾患に骨髄検査を数回行ったが骨折などの有害事象が発生していないので、その可能性は低いと思われる。また、骨折が生じにくく、骨髄検査を行いやすい腸骨から骨髄検査を行う。もし、骨折が生じた場合、整形外科の医師とともに、その治療を行う。

#### 10) 再移植の基準と方法

骨髄移植および間葉系幹細胞移植を行った後に、症状が再燃した症例について、その後間葉系幹細胞のみを投与して症状が改善している<sup>5,7</sup>。そのため、骨髄移植および間葉系幹細胞移植を行った後に、呼吸状態の悪化、骨折、体重増加不良などの臨床症状の悪化がみられた場合に、間葉系幹細胞のみを再移植する。その時は、再度、説明した後、同意を取ってから移植を行う。移植の方法は、骨髄移植の骨髄提供者から再度骨髄を採取して、間葉系幹細胞の培養増殖を行った後、間葉系幹細胞のみを再移植する。投与方法及び免疫抑制剤の投与は、7) ②および③に準じて行う。

#### 11) 重大な事態が生じた場合の対処方法

骨髄移植および間葉系幹細胞移植を行うことにより重大な事態(重篤な有害事象、治療効果が得られない(致死)場合)、研究責任者は研究機関の長に対して、速やかに報告する。その場合、研究機関の長は、原因の分析を含む対処方針につき、速やかに倫理委員会などの意見を聴き、当該臨床研究の中止その他の暫定的な措置を講じるよう指示する。なお、研究責任者または研究機関の長は、必要に応じ、研究機関の長または倫理委員会の指示を受ける前に、当該臨床研究の中止その他の暫定的な措置を講じる必要がある。

#### 8) 治療期間

承認日から平成25年3月31日

#### 9) 治療場所

- (1) 島根大学医学部附属病院3階西病棟
- (2) 産業技術総合研究所 関西センター 尼崎事業所

#### 10) 予定人数

5名

### 5. 倫理的配慮

ヘルシンキ宣言の趣旨に沿って治療を行う。患者本人が幼少のため親権者または法定代理人のみの説明となる。また、骨髄採取においては骨髄提供者または骨髄提供者が幼少

の場合はその親権者（法定代理人）に説明する。臨床研究を行うかどうかの決定は親権者または法定代理人の自由意思に基づき、いずれの決定を行っても、不利益を被ることはなく、また、親権者（法定代理人）の意思により、いつでも本治療を中断することが可能である。また、本治療の対象となられた方の名前、住所などの個人情報の特典できるデータは外部へ公表することは一切ない。

## 6. 治療成果の公表

本治療で得られた結果やデータは学会発表や学術論文として公表する。本研究の詳細な結果は公表されるが、その場合個人に関する情報としては、年齢・性別・疾患名のみであるので、個人情報に関して保護される。

## 7. 個人情報の保護

上述した通り、本治療で得られた結果やデータは学会や学術論文として公表する可能性があるが、個人の名前などは一切伏せられた状態で取り扱われる。従って、個人情報に関して保護される。また、資料の保存の際の匿名化も行う。具体的には、氏名・生年月日などの個人を特定できる情報をコード化して、患者に関する情報は情報管理者の責任の下で、書類・データベース等に厳重に保管する。

## 8. 知的財産権

本研究の結果として特許権などが生じる可能性があるが、その権利は、患者とその家族、骨髄提供者に帰属しない。

## 9. 費用負担

臨床研究にかかわる費用は研究費より支払う。しかし、家族負担が適切と考えられるものについては負担して頂く。

## 10. 予想される結果とこの研究の発展性

本疾患は放置すると致死的な経過をとるため、救命するためには上記の治療を試みる価値があると思われる。骨髄移植および間葉系幹細胞移植を行うにあたり、免疫抑制剤による副作用、拒絶反応などを合併する可能性が考えられる。これらに対して定期的検査、および適切な治療を行い、細心の注意を払って全身管理を行う。

現在、本疾患に対する根治的治療法はないため、これらの治療が成功した場合、同じ病気で苦しんでいる病気の子供たちへの応用が進み、生命予後の改善に大きく寄与する