

先進医療技術審査部会からの指摘事項1

先進医療技術名:脳性麻痺に対する自家臍帯血由来有核細胞輸血

2025年2月3日

所属・氏名:

高知大学医学部附属病院・藤枝幹也

※照会に伴い変更が生じた場合は、関係書類も併せて修正して下さい。

1. 説明文書 16.研究や入院の費用負担について

臍帯血採取の費用が含まれていますが、当該技術は既に臍帯血を保存されている方と新たに高知大学で採取される方両方を対象としている計画であるはずですので、現状に合わせて整理し、記載を修正してください。

【回答】

下記を説明文書 16.研究や入院の費用負担についてに追記いたしました。

高知大学で保管登録(臍帯血を採り、臍帯血細胞だけを保管するまで)から参加される方の金額:各種検査費用約83万6千円(保険適応3割負担)から約268万円(全額自己負担)

既に民間バンク(プライベートバンク)に保管している、あるいは新たに保管される方の金額:上記金額から、保管登録の費用(最大10万円細胞調製費用15,369円+保管期間に合わせた費用(液体窒素)1,000円/月)を除いた金額

2. 説明文書 18.研究の資金(企業との関わり)について

当該臨床研究にかかる費用は患者負担であることが書かれていますが、この項目は再生医療等安全性確保法施行規則第13条2項14号に基づき、研究者と利益相反関係にある研究資金の企業提供等について説明する項目ですので修正してください。

【回答】

下記のとおり修正しました。

本研究は、細胞バンクなど特定の企業からの資金提供はなく、研究の信頼性を損ねるようなことはありません。

3. 同意書について

囲みの中のチェック項目が説明文書の小見出しと対応しておらず、説明文書を照らし合

わせながらチェックすることが難しいものになっていますので、見直しをお願いします。また、これらのチェックボックスのすべてにチェックを入れて頂く必要があることも明記してください。

【回答】

チェック項目に対応する説明文書の目次番号等を追記しました。

また、「※すべての項目の説明を受けたことを確認し、チェックを入れてください。」を追記しました。

4. 同意撤回書

チェック項目の1つ目は確認事項で、2つ目は選択(意思表示)事項となっています。このように意味(質)の異なるチェックボックスが並存しているために署名する側からは非常に分かりにくく、同意撤回書を受取る研究者もチェックの不備が判断しにくい様式となりますので、見直しをお願いします。

【回答】

2つめのチェック項目は、選択事項であることが明確にわかるように修正しました。

5. 有効性の主要評価項目は、臍帯血細胞輸血の前後各6か月での粗大運動能力尺度 GMFM-88 総合点の変化としていますが、年齢、障害度、リハビリ等の影響を受けるため、産科医療補償制度などで申請時に協力されている医師のような脳性まひ児の養育に関する専門的見地を有する方との共同研究などもご検討ください。

【回答】

将来的に共同研究を検討していきます。

6. 本研究を先進医療で実施することで、公的さい帯血バンクへの臍帯血提供の減少を懸念しますので配慮をお願いします。新規に臍帯血を採取される方は高知大学で採取されるのでしょうか。あるいは企業経由の臍帯血も受け入れるのでしょうか。

【回答】

本研究では、出生児に脳性麻痺が予測される下記の①から③の1つ以上に当てはまり、母親や親権者に本研究への参加希望がある場合、予め、児の特定細胞加工物を保管するため、臍帯血を採取しますが、公的さい帯血バンクへの影響がないよう取り組みます。

① 産科的にハイリスク妊娠である妊婦からの出生

② 在胎週数 36 週未満

③ 妊婦健診等で 2500g 未満の低出生体重児となる可能性が高いことが予測される公的さい帯血バンクでは、受入れ条件からも正期産(妊娠 37 週から 41 週 6 日までに出産)で採血された臍帯血が殆どであり、棲み分けはできると考えております。

なお、民間バンク(プライベートバンク)に保管された臍帯血細胞は、対象者が、選択基準に該当し、除外基準に抵触しない児であれば、症例登録から本研究に参加することが可能です。

7. 説明文書 3.患者さん(お子さん)の病気について

「6人中 5 人にリハビリテーション単独以上の運動能力の改善がみられました。」と記載されていますが、先進医療実施届出書の様式第 3 号には、有効性が認められた事例は 4 例と記載されています。もし修正される場合は、ほかにも同様の記載の箇所があるため、すべて直して下さい。

【回答】

6 人中 5 人を 6 人中 4 人に訂正しました。

同意説明文書・同意文書

P4 1.はじめに

P6 3.患者さん(お子さん)の病気について

同意説明文書・同意文書(臍帯血細胞保管用)

P4 1.はじめに

P6 3.脳性麻痺の病気について

8. 説明文書 6.実施予定期間について

「患者さんが研究に参加する期間は最大 8 年 6 か月になります。」と記載されている一方、表 1【研究のスケジュールおよび検査・観察項目】からは、研究参加期間が長期にわたることが読み取れません。研究実施計画書の 6.10.研究のフロー図を用いる等、わかりやすい記載をご検討ください。

【回答】

患者さんの研究に参加する期間は、保管登録～後観察終了になります。保管登録から出産まで 6 か月、症例登録は 7 歳未満ですので最大 7 年、前診察～後観察 1 年 6 か月で最大 9 年です。8 年 6 か月は誤りでしたので 9 年に修正いたしました。

また、研究実施計画書の 6.10.臨床研究のフローを説明文書にも追加しました。

9. 先行研究では主に低酸素性虚血性脳症の症例が報告されており、また基礎実験も上げておられる証明すべきコンセプトが記載された論文は成獣・新生仔(ヒトの胎児に相当)ともに低酸素による脳障害の改善がアウトカムになっているように見えます。それに対して、本研究の患児選択基準は「低酸素性虚血性脳症や脳室白質軟化症等」されています。脳室白質軟化症は出生時の低酸素イベントがなくても発症しうることや「等」がはいると更に適応が拡大されると思いますが、適応範囲として適切でしょうか。

【回答】

現時点では、動物モデルを作成するにあたり、低酸素による脳障害のモデルの作成までしかできない限界があり、低酸素による脳障害のみでの PoC 取得となりました。

ヒトにおける脳性麻痺の原因には、新生児仮死が 50.2%、次いで脳室周囲白質軟化症が 28.6%、低酸素性虚血性脳症 18.2%と報告(脳性麻痺児の実態把握に関する疫学調査報告書:2018 年 10 月)されているため、本研究の患児選択基準に「等」という表現を使用いたしました。この点においては、私どもの先行研究にて、低酸素性虚血性脳症以外でも、運動機能の改善がみられたこともあり、新生児仮死、脳室周囲白質軟化症などに起因する脳性麻痺においても運動機能の改善が得られると見込みました。そのため、「等」により適応拡大が考えられますが、適応範囲は適切と考えております。

【更問】

参考文献 23 の Figure 3 によると、Placebo と細胞治療では GMFM-66 score に改善を認めていないようにも見て取れます。参考文献 23 と参考文献 20 から、本申請研究で自己臍帯血投与の有効性を期待しうる合理性(rationale)を陳述してください。なお、「私どもの先行研究にて、低酸素性虚血性脳症以外でも、運動機能の改善がみられたこともあり」とあります。参考文献 20 によれば、GMFM-66 score にて改善を認めた症例は 6 例中 4 例で、4 例はすべて FIH であり、PVL/HIE 症例と PVL 症例では改善を示していません。少なくとも本研究では、選択を FIH 症例に限定すべきと考えます。

また、PoC 取得とありますが、PoC はヒト臨床試験での成績をもって得られます。しいて言えば非臨床 PoC (国際的に非臨床 PoC という概念は受け入れられていませんが)ですので、用語を正確に使ってください。

【回答】

ご指摘のように参考文献 23 では、臍帯血輸血投与で GMFM-66 score に優位な改善はみられませんでした。ただし、参考文献 23 では臍帯血投与例は 3 例のみで、著者らも自己の臍帯血保存されている研究参加者が少なく、サンプルサイズが小さいため有効性評価には制限があると記述しております。この文献では、細胞治療により脳内の神経線維の変化を MRI 画像で捉える試みを行っており、特に、GMFM-66score が改善した例において MRI 画像検査で変化をとらえることができたとして述べております。

私どもの臨床研究である参考文献 20 において、GMFM-66 score が大きく改善したものは 6 例中 4 例になりますが、すべての患児において、GMFM-66score は輸血前値よりも向上し、障害度別の予測値(期待値)よりも上回っておりました(ただし、障害度別予測値は、日本人で作成されてものではない点は、注意)。また大きく改善した例では 3 年間改善度は維持できていました。

症例数が少ないため本研究を通してさらなる症例の蓄積が必要と考えています。

PoC についてご指摘ありがとうございます。

上記【回答】文中

「…低酸素による脳障害のみでの PoC 取得となりました。」を、

「…低酸素による脳障害のみでの非臨床 PoC 取得となりました。」と訂正させていただきます。

10. 本研究名は脳性麻痺に対する自家臍帯血由来有核細胞輸血ですが、「移植」ではなく「輸血」という用語を選択された理由をお聞かせください。

【回答】

「移植」は、輸血した臍帯血由来有核細胞が、自身の骨髄細胞と置換し長期間レシピエントに生着することを指しています。私どもの臨床研究では、輸血した自家臍帯血由来有核細胞は長期間生き続けることはありませんし、自身の骨髄細胞と置換することはありません。したがって「輸血」という表現を使用しました。」

先進医療技術審査部会からの指摘事項 2

先進医療技術名：脳性麻痺に対する自家臍帯血由来有核細胞輸血

2025 年 2 月 26 日

所属・氏名：高知大学医学部附属病院・藤枝幹也

※照会に伴い変更が生じた場合は、関係書類も併せて修正して下さい。

1. 指摘事項1の質問1について

費用負担に関して被験者として知りたいのは、下記のそれぞれの段階の費用、ならびにそれぞれの段階で参加を取りやめた場合に負担しなければならない費用になるかと思えます。ですので、

- ・臍帯血の採取・保管にかかる費用
- ・前診察の段階で不適格とされた場合に支払うべき費用
- ・初回入院の費用
- ・2 回目入院の費用
- ・臍帯血細胞の輸血
- ・退院後にかかる費用

上記について、各段階の費用(の目安)をご説明頂くことが重要と考えます。

また、当該臨床研究の説明文書と臍帯血保管の説明文書が別々に作成されているのですから、既に臍帯血を採取・保管している方への説明文書では、臍帯血の採取・保管にかかる費用についての説明は不要であるはずです。

他方、臍帯血の保管の説明文書においては、保管期間によって費用が異なる旨の記載がありますが、最大 10 万円の内訳がよく分かりませんでした。細胞調整費用 15,369 円と保管料 1000 円/月を対象年齢上限の 7 歳になるまでという計算でしょうか？また、多くの方は、実際に出産をされても子どもに脳性麻痺等が生じないと考えられますが、その場合はいつどの段階で子どもが脳性麻痺ではなく当該臨床研究の対象ではないこと、そのため臍帯血の保管の継続の必要がないことを保護者に説明してくれるのでしょうか？保護者が自ら問合せ、同意を撤回するまで保管費用を負担させられてしまうのでしょうか？

さらに、説明文書 19 において将来の研究のために用いる可能性を説明されていますが、保存臍帯血を用いた別の研究に利用させて頂きたい場合の保管の費用は研究者負担かと考えますが、そのことの説明がないように思います。

【回答】

ご質問は5つと思いますので、それぞれ回答いたします。

①各段階の費用(の目安)

研究の各段階における費用の目安を追記しました。

また、同意説明文書等に記載していた費用額に誤りがありましたので、同様の記載個所を修正しました。

およそ 83 万 6 千円(保険適用 3 割負担を加味)→およそ 173 万円(保険適用 3 割負担を加味)

およそ 268 万円(全額自己負担)→およそ 369 万円(全額自己負担)

②保管登録に関する説明

既に民間バンク(プライベートバンク)で保管されている方へ保管登録の説明はございません。保管登録に関する説明は、高知大学医学部附属病院で出産される方を対象に行います。

③最大 10 万円の内訳

保管登録費用は、採取・細胞調製費用 15,369 円＋保管費用 1000 円×保管期間(月) という計算式になります。輸血対象者は 7 歳(84 か月)程度までとなりますため、最大 10 万円と記載しました。

④こどもに脳性麻痺等が生じない場合の対応

出産前、出産時の状態にて脳性麻痺のおそれのある出生児は、出生直後から低体温療法で処置されることが多いです。そういったお子さんは退院までフォローしますが、脳性麻痺と診断できるのは 1 歳 6 か月以降となりますため、保管登録したお子さんの診断は、当院あるいは当院以外の医療機関でされることが想定されます。当院以外の医療機関で診断された場合には、当院へお問い合わせいただくよう、保管登録に同意された方へ、退院までにお伝えします。

お問い合わせがない場合や脳性麻痺となる可能性が低いと思われたお子さんの場合には、お子さんが 6 歳までに、当院から保管登録に同意された方に問い合わせをし、保管登録した臍帯血細胞の保管に関する保管期限、民間バンク(プライベートバンク)への移管、廃棄について相談をします。

保管登録費用については、保管するまでに、または保管後に同意撤回し廃棄される場合、保管後にお子さんが本研究の対象とならず廃棄される場合は、費用をいただきません。保管後に同意撤回され民間バンク(プライベートバンク)へ移管される場合、保管後にお子さんが本研究の対象とならず民間バンク(プライベートバンク)へ移管される場合は、保管期間に合わせた費用をお支払いいただくことになります。

保管登録の説明文書 16.研究や入院の費用負担について 下記のとおり修正しました。

追記 21 ページ、12 行目「～を想定しています。」後

「保管登録の費用については、保管するまでに、または保管後に同意撤回し廃棄される場合、保管後にお子さんが本研究の対象とならず廃棄される場合は、費用をいただきません。

保管後に同意撤回され民間バンク(プライベートバンク)へ移管される場合、保管後にお子さ

んが本研究の対象とならず民間バンク(プライベートバンク)へ移管される場合は、保管期間に合わせた費用をお支払いいただくことになります。」

削除「なお、同意撤回した～負担となります。」

⑤将来の研究のために用いる可能性における保管料の負担

先進医療の技術から外れる費用であるため、同意された方の費用負担はありません。下記を追記しました。

「なお、同意されても、ここにかかる保管など費用の負担はございません。」

追加指摘事項

1－1. 説明文書(症例登録) 16. 研究や入院の費用負担について

「既に臍帯血を採取・保管している方への説明文書では、臍帯血の採取・保管にかかる費用についての説明は不要であるはず」という指摘に対して、修正提出された説明文書(症例登録)においても、相変わらず臍帯血を採るところからの説明となっています。繰り返しになりますが、説明文書(症例登録)では、本研究に登録してから、臍帯血由来有核細胞輸血を行い、観察期間を終えるまでの入院や外来の費用を記載するべきと考えます。説明文書(症例登録)16 の費用負担についての説明文の修正と表の修正をお願いしたいと思います。また 20 頁の表の下保管に関する説明は不要と考えます。

【回答】

説明文書(症例登録)「16. 研究や入院の費用負担について」を下記のとおり臍帯血の採取・保管にかかる説明を削除の上、説明文と表を修正しました。

「本研究に参加して、臍帯血細胞を輸血して、観察期間にかかる費用は、以下のような内容が挙げられます。

- ・本研究に係る入院等の保険適用となるもの
- ・今後先進医療を見込んでいる医療技術(臍帯血細胞輸血～観察期間)でかかる費用
- ・物品(シリンジ、注射針等)
- ・試薬類(生理食塩水、ヒト血清アルブミン等)の費用

実際にかかる費用は、およそ 359 万円で、保険適用で 3 割負担とすると患者さんの負担額は、およそ 163 万円になります。」

表からは、臍帯血の採取・保管にかかる費用を削除し、合計額を修正

表の下保管に関する説明を削除」

追加指摘事項

1-2. 説明文書(臍帯血細胞保管用)の保管登録費用の記載について

質問の中段で「このうち、保管登録(臍帯血を採り、臍帯血細胞だけを保管するまで)の費用は最大 10 万円(細胞調製費用 15,369 円+保管期間に合わせた費用 合わせた費用(液体窒素)1,000 円)」の内訳が分かりにくいとのご指摘をさせて頂きましたが、これに対して回答③で輸血対象者は 7 歳(84 か月)程度までとご説明いただきましたが、説明文書(臍帯血細胞保管用)には加筆がありませんでした。これらの指摘は被験者が正確に理解するためという視点でさせて頂いているものですので、説明文書に追加の説明がされる必要があると捉えて頂きたかったと存じます。いずれにしましても、保管期間(最長こどもが 7 歳(生後 84 か月)まで)と追記頂けましたらと考えます。

【回答】

説明文書(臍帯血細胞保管用)「16.本研究や入院の費用負担について」の「このうち、保管登録(臍帯血を採り、臍帯血細胞だけを保管するまで)の費用は最大 10 万円(細胞調製費用 15,369 円+保管期間に合わせた費用(液体窒素)1,000 円/月)を想定しています。」の後に「保管期間は、お子さんが 7 歳程度までに臍帯血細胞を輸血しますので、最長 84 か月程度としています。」を追記しました。

追加指摘事項

1-3. 説明文書(臍帯血細胞保管用)に説明が必要な箇所について

回答④で、いつまで保管するのかについて、回答の中で「当院以外の医療機関で診断された場合には、当院へお問い合わせいただくよう、保管登録に同意された方へ、退院までにお伝えします。」「お問い合わせがない場合や脳性麻痺となる可能性が低いと思われるお子さんの場合には、お子さんが 6 歳までに、当院から保管登録に同意された方に問い合わせをし、保管登録した臍帯血細胞の保管に関する保管期限、民間バンク(プライベートバンク)への移管、廃棄について相談をします。」と説明くださいましたが、説明文書(臍帯血細胞保管用)にはそのような説明がございません。適切に追記いただく必要があると考えます。

また、説明文書「14. 臍帯血細胞の保管への同意および同意の撤回の自由について」の説明との関連についての当方からの質問に対して、「保管登録費用については、保管するまでに、または保管後に同意撤回し廃棄される場合、保管後にお子さんが本研究の対象とならず廃棄される場合は、費用をいたしません。保管後に同意撤回され民間バンク(プライベートバンク)へ移管される場合、保管後にお子さんが本研究の対象とならず民間バンク(プライベートバンク)へ移管される場合は、保管期間に合わせた費用をお支払いいただくこととなります。」とのご回答を頂きましたが、その内容が説明文書に追記されていません。「いったん同意をいただいた場合でも、臨床研究「脳性麻痺に対する自家臍帯血由来有核細胞輸血」の症例登録に参加する以前であればいつでも同意を撤回す

ることができます。同意を撤回しても不利益を受けることはありません。保管後にお子さんが本研究の対象にならないことが分かり臍帯血を廃棄される場合は費用負担はございません。保管後に同意撤回をされて民間バンク(プライベートバンク)へ臍帯血を移管される場合は、保管期間に合わせて費用をご負担いただくことになります。」といった程度の説明は、「16. 研究や入院の費用負担について」にだけにではなく、14 の同意撤回の説明にも記載頂きたく存じます。

なお、確認ですが、保管料の請求は患者が症例登録された時点、もしくは同意を撤回した時点で請求されるという手順になっているのでしょうか？本件についてもご記載いただきたく存じます。

【回答】

説明文書(臍帯血細胞保管用)「16.本研究や入院の費用負担について」に「脳性麻痺と当院以外の医療機関で診断された場合には、当院へお問い合わせいただくよう、保管登録に同意された方へ、退院までにお伝えします。お問い合わせがない場合や脳性麻痺となる可能性が低いと思われたお子さんの場合には、お子さんが 6 歳までに、当院から保管登録に同意された方に問い合わせをし、保管登録した臍帯血細胞の保管に関する保管期限、民間バンク(プライベートバンク)への移管、廃棄について相談をします。」を追記しました。

説明文書(臍帯血細胞保管用)「14.臍帯血細胞の保管への同意および同意撤回の自由について」に「保管後にお子さんが本研究の対象にならないことが分かり臍帯血細胞を廃棄される場合は、費用負担はございません。また、保管後に同意撤回をされて民間バンク(プライベートバンク)へ臍帯血細胞を移管される場合は、保管期間に合わせて費用をご負担いただくことになります。」を追記しました。

保管料は、患者さんが症例登録をされた時点と同意を撤回し臍帯血細胞を民間バンク(プライベートバンク)に移管することを希望された場合に請求いたします。

説明文書(臍帯血細胞保管用)「16.本研究や入院の費用負担について」に「なお、保管登録の費用は下記の場合に請求させていただきます。①症例登録に同意したとき②保管登録の同意を撤回し、民間バンク(プライベートバンク)に臍帯血細胞を移管するとき」を追記しました。

追加指摘事項

1－4.「本研究」という言葉の定義について

回答⑤で、将来の研究のために用いる可能性における保管料の負担について、患者負担はない(研究者負担)とご説明くださいましたが、そもそも説明文書(臍帯血細胞保管用)の「19. 将来の研究のために用いる可能性」において「この研究での診療情報…」と書かれていますが、臍帯血の保管は研究なのでしょうか？(この件については4で既に指摘しており、申請者からは一部これに回答頂いておりますが、申請者のご回答を踏まえた上で、再度以下をコメントさせていただきます。)

説明文書の1はじめににおいて「この説明文書は、「脳性麻痺に対する自家臍帯血由来有核細胞輸血」の臨床研究において臍帯血細胞を輸血するにあたり、事前に臍帯血細胞を保管することを説明するものです。」とし、2 段落下で「こうしたことから、本研究では脳性麻痺の治療を確立することを目指し、臍帯血細胞輸血の有効性を主体的にみていきます。」と説明していることから、「本研究」というのは症例登録としている「臨床研究」本体を指しており、その前段階の臍帯血の採取・保管については前提となるものとして位置づけられているのではないのでしょうか？少なくとも同意については、採取・保管の同意と臨床研究への参加（症例登録）の同意を分けていると思いますので、説明文書もそれに合わせて整理して頂く必要があると考えます。

そのうえで、説明文書（臍帯血細胞保管用）の中で用いられている「本研究」が、各々何を指しているのか、被験者に理解できるよう記載を整理し、具体的に記載して頂く必要があると考えます。

「本研究」とは何であるのかを整理して頂ければ解消する問題かと思いますが、例えば、当該箇所 19 において本研究終了後 10 年まで保管するが、他の臨床研究で用いることはありませんとしておられますが、臍帯血細胞の保管を「本研究」と呼んでいるのか？それともまだ参加するかも決まっていない臍帯血細胞輸血の臨床研究のことを指しているのか？本研究終了というのは、臨床研究の終了時を指しているのかと思いますが、この臨床研究終了後の説明は症例登録の説明文書においてすればよい内容で、臨床研究に進まず採取・保管のみで終了した被験者（保護者）には必要のない説明ではないか、さらに仮に残余臍帯血等があったとして他の基礎研究に使うことはあっても臨床研究に使用することはそもそも論としてないと考えますと、具体的にどういう状況を想定したご説明なのでしょう、よくわかりません。また、「同意されても、ここにかかる保管などの費用の負担は…」のくだりですが、何に同意した場合の費用負担の話をされているのでしょうか？将来の研究のために利用することに同意ということでしょうか？ですが、同意書にはそういった同意意思を表明する欄はありません。

【回答】

説明文書（臍帯血細胞保管用）において、臨床研究「脳性麻痺に対する自家臍帯血由来有核細胞輸血」を「本研究」ということを定義し、記載を統一しました。

臍帯血の採取・保管に関しては、研究から切り離れた記載に修正しました。

また、「19. 将来の研究のために用いる可能性」は保管登録の説明時には不要のため削除しました。同意説明文書のチェック項目のうち、最後の「本研究に関する情報公開の方法（目次 20.）」が非表示になっていたため修正しました。

2. 指摘事項1の質問4の同意撤回書の修正について

先ず頂戴したファイルの 5.20-6 と 7.4-2 のどちらがどちらの同意撤回書であるか分かりませんが、片方は臍帯血採取・保管のための説明文書に添付されている保管登録の

同意書に対する同意撤回書ではないかと推察いたします。そうであるならば、「…研究名「脳性麻痺に対する自家臍帯血由来有核細胞輸血」への参加に同意し同意書に署名しましたが…」ではなく、「…研究名「脳性麻痺に対する自家臍帯血由来有核細胞輸血」のための臍帯血の採取・保管に同意し同意書に署名しましたが…」とならなければならないと考えます。

また、採取・保管は研究ではありませんので、研究成果が公表されていた場合に廃棄できないことを了承させる必要はないと考えます。また、同意を撤回する項目の書きぶりについても、「本研究の継続」といった記載も上記理由により誤りと考えますし、保管中に採取された臍帯血以外の試料・情報があるとも思えませんので、この同意を撤回する項目の記載についても再考が必要ではないでしょうか？

【回答】

5.20-6 が保管登録、7.4-2 が症例登録の同意撤回書になります。

保管登録の同意撤回書はご指摘いただきました通り、「…研究名「脳性麻痺に対する自家臍帯血由来有核細胞輸血」のための臍帯血の採取・保管に同意し同意書に署名しましたが…」に修正しました。また、研究成果が公表されていた場合の廃棄について及び収集された試料・情報の利用についての文章を削除しました。

3. 指摘事項1の質問4の同意撤回書の修正について

同意撤回書の指摘事項1の修正ですが、一つ目の口については、チェックを入れて頂くよりも、「…同意撤回書を提出します。」のあとに、「なお、研究成果が論文などで公表…」と続けて、まとめて意思表示をして頂いた方が分かりやすいように思いました。

さらに、「同意を撤回する項目」としている箇所は「同意の撤回に伴う試料等の取り扱い(いずれかの口にレを付けてください)」とし、口本研究の継続の同意を撤回しますの文章は削除(これは既に最初の文章で同意を撤回すると書かれているので)、

□すでに収集された試料・情報について、研究のために利用して構いません。

□すでに収集された試料・情報について、すべて廃棄することを希望します。

の2択と整理するのが望ましいのではないかと考えます。つまり、この修正では、チェックはいずれか一つに付けて欲しいことを伝え、かつ「これまでに収集された」と「既に収集された」と表現に齟齬がある文章を統一し、二つの選択肢の違いを明確にするという意図があります。

【回答】

症例登録の同意撤回書はご指摘いただきました通り、一つ目の口を削除し、「同意撤回書を提出します。」のあとに、「なお、研究成果が論文などで公表…」と続けて、まとめて意思表示をしていただくようにいたしました。

また、「同意を撤回する項目」としている箇所につきましても、「同意の撤回に伴う試料等の取り扱い(いずれかの口にレを付けてください)」とし、「本研究の継続の同意を撤回します。」の

文章は削除の上、「□すでに収集された試料・情報について、研究のために利用して構いません。□すでに収集された試料・情報について、すべて廃棄することを希望します。」の 2 択といたしました。

追加指摘事項

3-1. 3の回答について

回答の前半は適切に修正いただいておりますが、後半の同意撤回⑤の試料の取扱いに関する選択肢について、回答においては「すでに収集された」に統一する意向と受け取りましたが、実施の同意撤回書では「これまでに収集された」と「すでに収集された」の両方の文章が前回のまま残っております。ここについては、2つの選択肢のどこが異なるのかを明確にするために、同じ内容については同じ表現を採用、統一することを求めているという説明まで付けましたのに、ご理解いただけませんでしたでしょうか。適切なご対応をお願い致します。

【回答】

修正漏れでした。申し訳ございません。

同意撤回書(症例登録用)の2つの選択肢の箇所を以下のとおり修正しました。

☐ すでに収集された試料・情報について、研究のために利用してかまいません。

☐ すでに収集された試料・情報について、すべて廃棄することを希望します。

4. 臍帯血の保管への同意説明文書における「研究」の位置づけについて

臍帯血の保管への同意説明文書 14 において、「同意を撤回した時すでに研究成果が論文などで公表されていた場合には、公表結果の撤回は出来ません。」と書かれているのですが、保管しているだけの状態で研究に使用されていないのに研究成果が公表されている場合の注意書きが書かれているのはどういうことでしょうか？

また、17 の個人情報の取り扱いについてでは、研究に参加された場合の説明と研究上取得されたデータの保管等について書かれていますが、研究に参加するかどうかは、別途臨床研究の説明文書にて説明されるはずで、臍帯血の採取・保管の説明文書で説明されるべき情報ではないと考えます。そもそも、2でもお訊ねしておりますが臍帯血の採取・保管は研究なののでしょうか？説明文書内で「この研究」「研究」「臨床研究」等と書かれていますが、保管の先に予定されている臨床研究の話と保管の話が混在していて、全体として非常に分かりにくいと感じます。

【回答】

ご指摘、ありがとうございました。

まず、臍帯血の採取・保管は研究の第一段階ととらえておりますので、説明書内では「研究」

として記載しております。

臍帯血の保管への同意説明文書 14. 臍帯血細胞の保管への同意および同意撤回の自由についての「同意撤回した以降は診療情報が研究のために用いられることはありません」以降の文章を削除しました。

17 個人情報の取り扱いについては、「この研究に参加される際は、患者さん・お母さんのお名前・住所を切り離したうえでコード番号を用いて、管理します。」のみの記載としました。

追加指摘事項

4-1. 4の回答について

臍帯血の採取・保管は研究の第一段階ととらえておりますので、説明書内では「研究」として記載しておりますとのご回答ですが、もしそのように整理されるのであれば、説明文書内で用いている「本研究」がその個所その個所で何を指しているのか、再度整理をして、適切かつ具体的な説明を加えてください。もしくは、先にコメントさせて頂いたように、採取・保管は臨床研究の前提、前段階と位置づけ、「本研究」と表現しないよう整理いただき、二つの説明文書を再度推敲頂けましたらと存じます。

【回答】

説明文書(臍帯血細胞保管用)において、臨床研究「脳性麻痺に対する自家臍帯血由来有核細胞輸血」を「本研究」ということを定義し、記載を統一しました。また、臍帯血の採取・保管に関しては、研究から切り離した記載にしました。

5. 臍帯血の採取・保管の同意書の署名欄について

臍帯血の採取・保管についての同意書では、「お父さんあるいは親族のお名前(お母さんとの関係)」とありますが、お父さん以外の方に署名をして頂く場合というのはどういう状況を想定しておられますでしょうか？法律婚の形をとっていないパートナーの場合は「親族」ではありませんので、この署名欄に署名が出来ないかと思います。シングルマザーの場合にお母さんの署名のみでも良いとしているのか、あるいは親族のどなたか養育に協力くださる方の署名を必要としているのか、そのためにこの親族の署名欄があるのか、研究者側のスタンスが不明ですのでご説明頂きたいと存じますし、その内容を被験者(保管を依頼する保護者)に分かるよう保管用の説明文書の 14 の同意の説明箇所に加筆してください。そのうえで、同意書を適切に修正ください。

【回答】

臍帯血の保管期間が長期に及ぶため、症例登録までに、様々な状況変化が予想されます。

そのため、臍帯血の採取・保管の同意はお母さんのみではなく、お母さんとお父さんあるいは親族の方のおふたりから得ることとしています。法律婚の形をとっていないパートナーの方に同意をいただくことは、ありません。

14.臍帯血細胞の保管への同意および同意撤回の自由について、下記を追記しました。

「同意書への署名は、臍帯血細胞の保管が長期にわたりますので、お母さんと、お父さんあるいは親族の方のおふたりにお願いします。」

あわせて、「もしお断りになっても、今後の治療を受けるうえで不当な扱いを受けることは決してありません。」の記載箇所を修正しました。

追加指摘事項

5-1. 5の回答について

臍帯血の採取・保管の同意について、長期間にわたるのでお母さんのみならずお父さんもしくは親族の方のお二人からとしているというご説明ですが、長期間(最長7年)の保管であるために親族からも同意を得るというのは理由としてよくわかりません。臍帯血が本来こどものものであると考えるので、お母さんのみならずこどもの代諾者たるお父さんからも同意をいただきますというのであれば、そういう考え方は認められると考えます。その際、法律婚の形をとってなくても、事実婚パートナーがお父さんとして署名することを認めないとする理由がよくわかりません。父親もしくはこどもの親権者となる予定のパートナーが存在しない場合は、親族の署名が必要ではなく、母親の単独署名で臍帯血の採取・保管は出来るとするのが一般的ではないかと考えます。母親の生命に危険が及ぶような手技を受けて頂く状況で、万が一母親が死亡した場合にこどもの養育を担える方からの同意が必要ということでもないと思いますし、今回の親族の署名を求める法的な根拠がよくわかりません。さらに、父親が不在のとき親族の署名が必要であることについて説明文書に何も書かれていないのも問題かと思います。最終的に誰の同意を求めるのかを再考いただいた上で、説明文書の14に、どういう理由でお母さん以外に誰の同意を求めるのかをご説明ください。

また、上記に関連して、症例登録の説明文書の14において、「この研究への参加は患者さん及びご家族の自由です」と記載されていますが、対象患者は7歳未満(学齢期前)のお子さんで、しかも脳性麻痺の患者さんとなりますが、患者本人の意思確認を前提とされているのでしょうか？(同意書にも患者署名欄は用意されていないと思います。)そうでないなら「この研究への参加については強制するものではありません。患者さんの代諾者の方が自由意思に基づいてご判断ください。なお、代諾者とは患者さんの利益を守るために本人に代わって判断する者で、患者さんが小児の場合は親権者となります。」といった説明に修正頂いた方が良く考えます。

【回答】

臍帯血の採取・保管の同意については、お母さんの同意のみで可能とし、同意書を修正しました。

また、説明文書(臍帯血細胞保管用)「14.臍帯血細胞の保管への同意および同意撤回の自

由について」に「同意書への署名は、臍帯血細胞の保管が長期にわたりますので、お母さんと、お父さんあるいは親族の方のおふたりにお願いします。」と記載しておりました箇所を、「同意書への署名は、お母さんにお願いします。」と修正しました。

説明文書(症例登録用)の「14 本.研究への参加および同意撤回の自由について」は、この研究への参加は患者さん及びご家族の自由です。」を「本研究への参加については強制するものではありません。患者さんの代諾者の方が自由意思に基づいてご判断ください。なお、代諾者とは患者さんの利益を守るために本人に代わって判断する者で、患者さんが小児の場合は親権者となります。」に修正しました。

追加指摘事項

6. 説明文書(症例登録) 16. 研究や入院の費用負担について

説明文書(症例登録)の 16 に追加して下さった費用の表ですが、「全額自己負担」というのはどういう意味でしょうか?「実際にかかる費用」という意味かと推察しますので、そのように記載を修正頂き、「保険適用 3 割負担」を「患者負担分(保険適用後 3 割負担の場合の金額)」のような書き方にして頂かないと、患者さんによっては全額自己負担をされるかのような誤解を与えるのではないかと感じました。

【回答】

説明文書(症例登録用)の「16.研究や入院の費用負担について」に追記した費用の表を修正しました。

・項目の名称

保険適用3割負担→患者負担分(保険適用後3割負担の場合の金額)

全額自己負担→実際にかかる費用

・臍帯血の採取・保管にかかる費用は、症例登録用の説明文書のため削除、合計額を修正

追加指摘事項

7. 説明文書(臍帯血細胞保管用) 16. 研究や入院の費用負担について

説明文書(臍帯血細胞保管用)の 16 には、臍帯血細胞輸血の臨床研究の費用についての表を掲載されなかったようですが、保管の先に予定している臨床研究の費用については、保管の同意を頂く際に予めご理解を頂く必要があるかと考えます。その理由としては、被験者が臨床研究の費用負担額によっては臨床研究に参加しない(できない)と判断される可能性があり、そのことは採取・保管の同意の判断に大きく影響すると思われるからです。したがって、保管用の説明文書においても、先に予定されている臨床研究の費用についての表をお示しいただくことは重要と考えます。

なお、「ここまでで、およそ 173 万円(保険適用 3 割負担を加味)～およそ 369 万円(全額自己負担)を想定しています。」という記載については、「ここまで」という表現から「この先(の費用負担)がある」かのような印象を与えるように思います。また、全額自己負担という表記についても分かりにくいように思います。「臍帯血を採取・保管し、臨床研究に参加する場合は、およそ 173 万円(保険適用にて 3 割負担の場合)となります。」として、表で補足説明をいただくと分かりやすいのではないかと考えます。再考いただけましたらと存じます。

【回答】

説明文書(臍帯血細胞保管用)「16. 研究や入院の費用負担について」に費用の目安の表を追加しました。

また、ご指摘いただいた説明を以下のとおり修正しました。

「実際にかかる費用は、およそ 369 万円で、保険適用で 3 割負担とすると患者さんの負担額は、およそ 173 万円になります。

このうち、保管登録(臍帯血を採り、臍帯血細胞だけを保管するまで)の費用は最大 10 万円(細胞調製費用 15,369 円＋保管期間に合わせた費用(液体窒素)1,000 円／月)を想定しています。保管期間は、お子さんが 7 歳程度までに臍帯血細胞を輸血しますので、最長 84 か月程度としています。

以上

先進医療技術審査部会からの指摘事項 3

先進医療技術名：脳性麻痺に対する自家臍帯血由来有核細胞輸血

2025 年 2 月 26 日

所属・氏名：高知大学医学部附属病院・藤枝幹也

1. 指摘事項 1 の 9 において対象疾患の適応範囲について指摘を重ねましたが、先行研究では PVL/HIE 症例と PVL 症例では改善を示し得ていないことから、本研究では対象を FIH 症例に限定する計画にご変更ください。

【回答】

ご指摘通り自家臍帯血由来細胞輸血では局所性（巣状）虚血例や出血例（FIH：Focal ischemia/hemorrhage）で改善が示されたことから選択基準を下記のとおり変更します。なお、FIH 症例には低酸素性虚血性脳症例、頭蓋内出血例および脳梗塞例を含みます。

低酸素性虚血性脳症（HIE）、脳室白質軟化症（PVL）等の原因により脳性麻痺の診断を受けている症例

⇒低酸素性虚血性脳症（HIE）、頭蓋内出血および脳梗塞により脳性麻痺の診断を受けている症例

追加指摘事項 1 – 1

根拠論文（先行臨床研究論文）である H. Kikuchi et al. Brain & Development 44（2022）681-689 の Table 1 脚注によれば、FIH、HIE および PVL は独立した概念と読みとれます。HIE と PVL では有効性が認められない（同 Figure 3）ので、選択基準は、Focal ischemic/hemorrhage に限定すべきとお伝えしました。HIE を選択基準とすると、有効性が期待できない非 focal 例も enroll されうるという危険です。

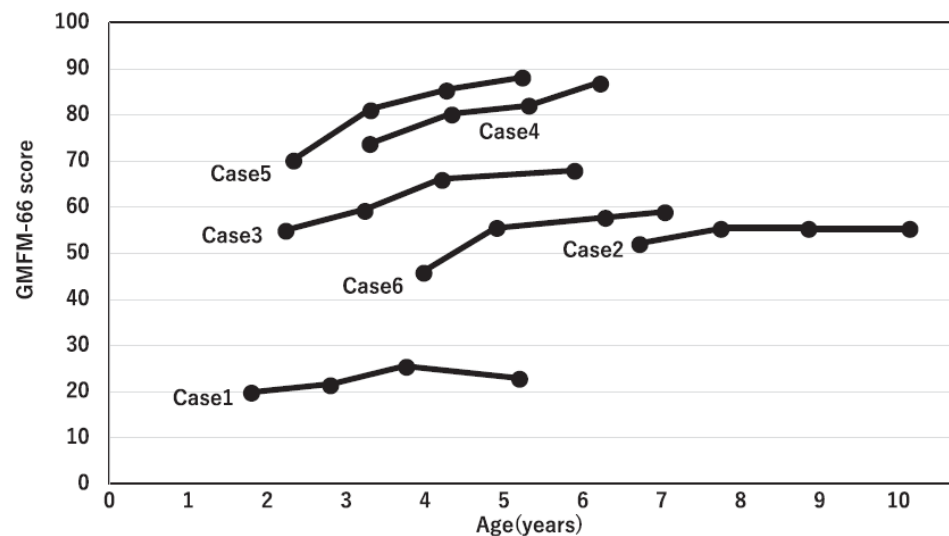
Table 1

Cases at entry.

Cases	Ages at entry (years)	Sex	Gastational age (weeks)	Birth Weight (g)	Apgar score	MRI findings	Typography & Abnormal Movements	GMFCS Level
1	1.7	Male	30	1484	6/10	PVL/HIE	Quadriplegia Spasticity	V
2	6.7	Male	28	1062	6/7	PVL	Paraplegia Spasticity	III
3	2.3	Male	38	2998	8/9	FIH	Hemiplegia (Rh) Spasticity	III
4	3.2	Male	35	2704	8/8	FIH	Hemiplegia (Rh) Spasticity	I
5	2.2	Female	40	2435	8/9	FIH	Hemiplegia (Lh) Spasticity	I
6	4	Male	37	2784	8/9	FIH	Paraplegia Spasticity	IV

PVL: Periventricular leukomalacia, HIE: Hypoxic ischemic encephalopathy, FIH: Focal ischemic/hemorrhage, Rh: Right hemisphere, Lh: Left hemisphere, GMFCS: Gross Motor Function Classification System.

Fig. 3. Serial changes of Gross Motor Function Measure-66 scores in patients with cerebral palsy after treatment in this study. Arrows indicate the time of administration of autologous cord blood in patients with cerebral palsy. GMFM: Gross Motor Function Measure. GMFCS: Gross Motor Function Classification Scale.



(脚注もそのままコピペしております)

【回答】

ご指摘のとおり、先行研究 Phase 1 の論文 (H. Kikuchi et al. Brain & Development 44 (2022) 681–689) の結果では、Case1 PVL+HIE 例、Case 2 PVL 例において、運動能力の改善度が他症例に比して低い傾向にありました。しかし、HIE 例は Case 1 (PVL+HIE 例) の 1 例のみであり、この症例は、GMFCS Level*が V(寝たきり状態)という最重症度例でした。GMFCS Level が V の場合には、障害度が最重症でリハビリテーションに臍帯血細胞輸血を併用しても坐位や立位など改善が得られがたいといった点から、運動能力の評価をすることは難しく、I の場合には、障害度が軽症のためリハビリテーションのみでも運動面の改善が得られやすくなり、運動能力の評価をすることは難しいと考えられました。これは、当院以外での先行研究での論文 (Sun JM et al. Stem Cells Translational Med 2017, Sun JM et al. Dev Med Child Neurol 2022)でも述べられております。

また、先行研究(Phase 1)「小児脳性麻痺など脳障害に対する同胞間臍帯血有核細胞輸血—細胞バンクで保管されている同胞の臍帯血有核細胞を用いた輸血の安全性研究—」(jRCTa060200018)で、以下の結果(表と図)を厚生労働省に報告いたしました。PVL 症例の Case 2 (GMFCS Level IV) と Case 3 (GMFCS Level III) で、運動能力の改善度は他症例に比して低い傾向がみられました。一方、Case 5 は HIE 症例ですが、障害度は GMFCS Level III で、Case 2 と Case 3 の PVL 症例に比して、運動能力の改善度は良い傾向がみられました。

以上のことから、この他の公表論文 (Sun JM et al. Stem Cells Translational Med 2017, Sun JM et al. Dev Med Child Neurol 2022) も参考にし、臍帯血細胞の効果について評価が得られやすいであろう GMFCS Level は、II～IV 及び I(I の場合は四肢麻痺や対麻痺があること)に

絞り、対象症例については、前回の回答のまま、以下のようにいたしたいと考えております。

低酸素性虚血性脳症（HIE）、脳室白質軟化症（PVL）等の原因により脳性麻痺の診断を受けている症例

⇒低酸素性虚血性脳症（HIE）、頭蓋内出血および脳梗塞により脳性麻痺の診断を受けている症例

*GMFCS Level

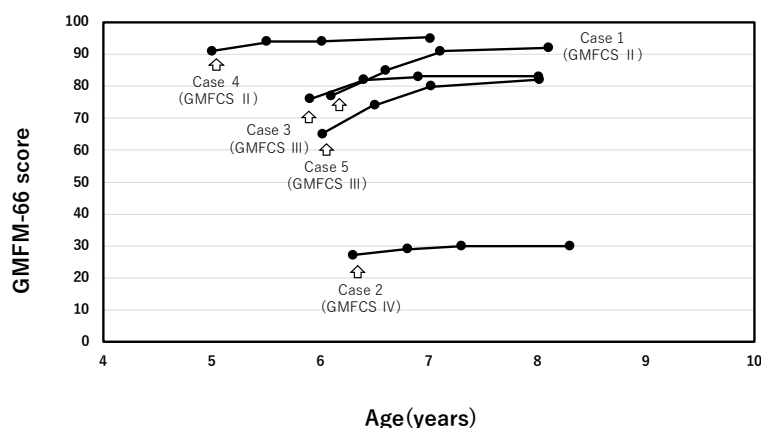
- Level V：電動車いすや環境制御装置を使用しても自動運動が非常に制限されている
- Level IV：自力移動が制限
- Level III：歩行補助器を使って歩く
- Level II：歩行補助器なしで歩く
- Level I：制限なしに歩く

表 症例

Cases	Age at entry (years)	Sex	Gastational age (weeks)	Birth weight (g)	Apgar score	MRI findings	Typography & Abnormal Movements	GMFCS Level
1	6.1	Male	34	1,972	9/9	Kernicterus	Quadriplegia Athetosis	II
2	6.3	Male	29	844	7/10	PVL	Quadriplegia Spasticity	IV
3	5.8	Male	39	3,040	10/10	PVL	Paraplegia Spasticity	III
4	5.0	Male	28	1,274	4/9	Rt middle cerebral artery infarction	Hemiplegia(Lh) Spasticity	II
5	6.0	Male	39	3,134	1/5	HIE	Quadriplegia Athetosis	III

PVL : Periventricular leukomalacia, Rt : Right, HIE : Hypoxic ischemic encephalopathy,
Lh : Left hemisphere, GMFCS : Gross Motor Function Classification System

図 輸血後の推移



↑は輸血時を表す

追加指摘事項 1－2

引用論文（Kikuchi, H. et al.）ならびに先行研究（jRCTa060200018）を再検討し、HIEであったから有効でなかったのではなく、重篤であるが故というご回答に、一定の理解を示すことは可能です。

今回の改訂により、選択基準は下記に変更されております。

1) 細胞バンクに自家の臍帯血細胞を保管している以下の①および②を満たし、初回入院時に1歳以上7歳未満の症例

①低酸素性虚血性脳症（HIE）、頭蓋内出血および脳梗塞により脳性麻痺の診断を受けている症例

②障害度が粗大運動能力分類システム（GMFCS）レベル II～IV。なおⅠの場合は四肢麻痺や対麻痺を伴うこと

2) 代諾者からの同意が得られていること

ご回答によれば、「Case2 GMFCM Level IVでは運動能力の改善は他症例に比して低い傾向」とあります。重症例では本治療技術の有効性が期待できないと理解しました。「②障害度が粗大運動能力分類システム（GMFCS）レベル II～IV。なおⅠの場合は四肢麻痺や対麻痺を伴うこと」を「②障害度が粗大運動能力分類システム（GMFCS）レベル II～III。なおⅠの場合は四肢麻痺や対麻痺を伴うこと」と変更をご検討ください。あるいは、引用論文（Kikuchi, H. et al.）ならびに先行研究（jRCTa060200018）における提示 Figure を参照し、GMFM-66(ないし 88)に cut-off 値を設定することも可能です。（例えば、GMFM-66 値が 40～50 以下では有効性が期待できず、enroll された場合、せつかくの先進医療で有効性が示しえないという不幸も推測されます。）

【回答】

検討しました結果、Cut-off 値は、今までの私どもの先行臨床研究では症例数が少なく、決定が困難です。また、障害度が粗大運動能力分類システム (GMFCS) レベル II～III で有効である例が多いことから下記のとおり修正いたします。

選択基準

1) 細胞バンクに自家の臍帯血細胞を保管している以下の①および②を満たし、初回入院時に 1 歳以上 7 歳未満の症例

①低酸素性虚血性脳症 (HIE)、頭蓋内出血および脳梗塞により脳性麻痺の診断を受けている症例

②障害度が粗大運動能力分類システム (GMFCS) レベル II～IV。なお I の場合は四肢麻痺や対麻痺を伴うこと

2) 代諾者からの同意が得られていること

↓

1) 細胞バンクに自家の臍帯血細胞を保管している以下の①および②を満たし、初回入院時に 1 歳以上 7 歳未満の症例

①低酸素性虚血性脳症 (HIE)、頭蓋内出血および脳梗塞により脳性麻痺の診断を受けている症例

②障害度が粗大運動能力分類システム (GMFCS) レベル II～III。なお I の場合は四肢麻痺や対麻痺を伴うこと

2) 代諾者からの同意が得られていること

追加指摘事項 1－3

除外基準についての確認です。

特定再生医療等委員会の指摘後修正で、十分なりハビリの実施が求められていたと思います。「11) 医師が不適格と判断した症例」に、十分なりハビリが行いえない症例が包括されているという理解でよろしいでしょうか。

【回答】

ご指摘とおり、「11) 医師が不適格と判断した症例」に、十分なりハビリが行いえない症例が包括されております。

追加指摘事項 1－4

選択基準に「細胞バンクに自家の臍帯血細胞を保管している」と記載されています。この場合、高知大学で臍帯血を採取する症例がどのような適式な基準で enroll されるのか、混乱しています。先般的に、1 つの研究として整合性が十分な検討が行われておらず、申請医療機関における臨床試験等支援部門の十分なフォローを期待します。

【回答】

細胞バンク*のうち当院で保管する臍帯血細胞(特定細胞加工物)は、特定細胞加工物概要書、特定細胞加工物標準書に従い調製し保管されますが、当院で臍帯血を採取する症例(母親)については、同意説明文書(臍帯血細胞保管用) 5. 本研究の対象となるお子さん や 研究実施計画書 6.12. 研究の流れ に記載する【脳性麻痺の発生頻度が上昇する**条件】のうちいずれかに該当し、同意が得られた方を対象としています。

また、本研究は、本院の ARO(次世代医療創造センター)のサポートを受けながら進めてまいります。

* 高知大学医学部附属病院 輸血・細胞治療部 及び 臍帯血プライベートバンクの業務内容等に関する届出を厚生労働省に行い許可された民間バンク(プライベートバンク) (研究実施計画書 2. 用語の定義)

【脳性麻痺の発生頻度が上昇する**条件】

1. 産科的にハイリスク妊娠である妊婦から出生
 2. 在胎週数36週未満
 3. 妊婦健診等で2500g 未満の低出生体重児となる可能性が高いと予測される
- (** 分娩 1000 例に対して 2 例発症するといわれていますが、出生体重と在胎週数が要因で脳性麻痺を発症する数は 1000 例に対して 4.2 から 34.1 例/年間になるといわれています。)

2. ロードマップ上では、「保険収載に至らない場合、新しい先進医療等を検討」と記載されていますが、本研究は最小効果量(閾値)の設定など探索的要素が強く、これまでの議論等を経ても本試験で全てが解決できる段階ではないと考えます。本試験の次に検証的な位置づけの臨床試験の実施を踏まえて保険収載に進むよう、開発全体のロードマップを再検討して提出してください。

【回答】

本研究の評価を踏まえて、次相研究として検証的な先進医療または臨床試験を、多施設で以下の項目について行います。

1. 最少効果値(閾値)の、障害度別の値の設定
2. 有効な脳性麻痺の型の探索
 - 1) 障害部位：片麻痺、対麻痺、四肢麻痺
 - 2) 筋緊張異常による型：痙直型、アトニー型、低緊張型、失調型
3. 有効投与量の設定(CD45 陽性細胞数/kg)
4. 年齢
例えば、1.5 歳-2 歳、3 歳-5 歳、6 歳-7 歳未満での効果

併せて、先行臨床研究に記載しました（参考）【小児脳性麻痺など脳障害に対する同胞間臍帯血有核細胞輸血】(jRCTa060200018)の終了報告が受理されましたので、研究期間が「2020 年 9 月～進行中」であったものを、「2020 年 9 月～2024 年 9 月」に修正しました。

以上