

先進医療B評価用紙(第2号)

評価者 構成員：滝田 順子 先生

先進技術としての適格性	
先進医療 の名称	脳性麻痺に対する自家臍帯血由来有核細胞輸血
社会的妥当性 (社会的倫理的 問題等)	<input checked="" type="radio"/> A. 倫理的問題等はない。 <input type="radio"/> B. 倫理的問題等がある。
現時点での 普及性	<input type="radio"/> A. 罹患率、有病率から勘案して、かなり普及している。 <input type="radio"/> B. 罹患率、有病率から勘案して、ある程度普及している。 <input checked="" type="radio"/> C. 罹患率、有病率から勘案して、普及していない。
効率性	既に保険導入されている医療技術に比較して、 <input type="radio"/> A. 大幅に効率的。 <input type="radio"/> B. やや効率的。 <input checked="" type="radio"/> C. 効率性は同程度又は劣る。
将来の保険収 載の必要性	<input type="radio"/> A. 将来的に保険収載を行うことが妥当。なお、保険導入等の評価に際しては、以下の事項について検討する必要がある。 <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin: 5px 0;">現時点で判断は困難です。</div> <input type="radio"/> B. 将来的に保険収載を行うべきでない。
総評	条件付き適 コメント： 本技術は、脳性麻痺という治療選択肢が限られた疾患に対し、新たな治療可能性を探索する試みであり、社会的意義は理解できる。一方で、本研究は単群・非盲検・自己対照の前後比較試験であり、成長や自然経過、リハビリテーションの影響と介入効果を科学的に分離する点には限界がある。また、本研究では運動機能の変化は評価されるものの、日常生活動作や生活の質といった臨床的意義のあるアウトカムが評価されておらず、改善の意味づけが限定的である。なお、使用される自家臍帯血は民間バンクで保存されたものであり、当該バンクが一定の品質管理体制に関する認証(AABB)を取得している点は評価できるものの、これは管理体制に関する認証であり、臨床使用を前提とした細胞製剤としての品質や安全性が十分に担保されていることを直接示すものではない点は留意が必要である。以上を踏まえ、本技術は現時点で直ちに先進医療 Bとして実施を認めるには課題が残るため、研究デザインおよび細胞品質管理体制の明確化を条件として「条件付き適」とし、継続審議とすることが妥当と考える。

先進医療会議からの指摘事項に対する回答 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

令和8年1月27日

所属・氏名：高知大学医学部附属病院・藤枝幹也

1.

研究実施計画書において、「主要評価において、研究対象者の輸血実施前 6 か月間の GMFM の改善度の変化(スコアの差)を「リハビリテーション単独」6 か月間でのスコア変化とし、臍帯血実施後 6 か月間の GMFM の改善度の変化(スコアの差)を「リハビリテーション+臍帯血細胞輸血」6 か月間でのスコア変化とする。」とありますが、リハビリテーションの観点から説明の補足をお願いいたします。

例えば、

○患者選択基準が「粗大運動能力分類システム(GMFCS)」である理由をご説明してください。

・患者選択基準に「発達遅滞・知的障害」の観点が含まれてない理由を説明してください。副次的評価項目には、「発達遅滞・知的障害」が含まれています。

・患者選択基準において「研究参加の時点でリハビリテーションが開始されている」等の要件がない理由をご説明してください。研究実施計画書において、「研究に参加される前から脳性麻痺の診断を受けた時点で、リハビリテーションが開始されていることを前提」とあります。

○治療中のリハビリテーションの具体的内容をご説明してください。

・研究実施計画書において、「研究に参加された時点からリハビリテーションを受けられる内容(質、強度)は、臨床研究期間中は変更されないこととし、臍帯血細胞輸血を行うことによりリハビリテーション単独で得られる運動機能の改善に更なる改善が差として出ることを想定している。」とありますが、想定される研究期間中のリハビリテーションの具体的内容(治療計画、目標、社会調整等)をご説明してください。

・自家臍帯血由来有核細胞輸血中、輸血後の安静期間について具体的にご説明して下さい。(安静期間が長い場合、輸血後1週間後に実施する発達・運動検査において、安静による機能低下の影響も懸念されますでしょうか。)

○評価者の詳細をご説明してください。

・研究実施計画書において、「客観性を保つために評価者は、対象者の医療(リハビリテーション)に係っていない第 3 者による評価としている。」とありますが、「第三者による評価」として想定するものをご説明してください。

・発達・運動検査の評価(実施者の職種、評価実施者の選定方法、評価の質の担保の方策等)についてご説明してください。

・評価に係る費用負担について、ご説明してください。

○医療技術の概要図及び説明同意文書において、リハビリテーションに係る内容をご説明してください。

・臨床研究期間中のリハビリテーション(特に継続を前提としている旨)に係る内容をご説明してください。臨床研究期間中のリハビリテーションの費用負担についても、ご説明してください。

・当該研究は「研究に参加された時点からリハビリテーションを受けられる内容(質、強度)は、臨床研究期間中は変更されない」ことを想定しています。自家臍帯血由来有核細胞輸血後にリハビリテーション治療計画の変更(訓練内容・量の見直し)が求められる状況が生じた場合の対応をご説明してください。

○先進医療実施届出書様式第9号「先進医療を実施可能とする保険医療機関の要件として考えられるもの」における、リハビリテーションに係る要件をご説明してください。

・要件にリハビリテーション科医師、作業療法士、言語聴覚士、ソーシャルワーカー、義肢装具士等の他職種が含まれてない理由をご説明してください。

・GMFCS Levelが向上した場合補装具の変更が想定されますが、機能の変化により補装具等の調整や適合判定をする体制についてご説明してください。その際の社会調整の体制についてご説明してください。

<ご参考 先進医療技術審査部会の照会事項回答より>

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

○ロードマップの先行臨床研究(「小児脳性麻痺など脳障害に対する自家臍帯血単核球細胞輸血」(JRCTb060190039)、「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))における、リハビリテーションの内容について、ご教示ください。

・リハビリテーションの内容(質、強度、量、時間、かかりつけ医)の具体や、かかりつけ医からの情報収集の方法について、ご説明してください。

・リハビリテーションの変更を判断するために、研究計画で設定していた基準について、ご説明してください。

○「本研究に参加された時点からリハビリテーションを受けられる内容(質、強度)は、本研究期間中は変更されないこと。リハビリテーション内容に係り、かかりつけの主治医からの情報収集は3か月程度おきに実施することとする」具体的な方法が、かかりつけ医への協力依頼文書に記載されております。

・かかりつけ医、かかりつけ医への協力依頼文書の位置付け、協力依頼の方法等が、研究実施計画書には規定されておりませんでしたので、ご確認してください。

【回答】

指摘事項について、以下のとおり回答いたします。

① 患者選択基準が「粗大運動能力分類システム (GMFCS)」である理由
(患者選択基準に「発達遅滞・知的障害」の観点が含まれてない理由を含む。)

脳性麻痺は、受胎から新生児期に発生した脳障害で、病変は非進行性であるが、永続する姿勢の異常と運動機能障害があり、知的障害やてんかんなどの合併は問わないとされています(脳性麻痺と周産期合併症・イベントとの関連、松田義雄 他 著、Medical View 社 2021 年)。GMFM スコアは、脳性麻痺の運動障害を評価する検査方法として国内外で最も利用されている評価方法であり、脳性麻痺リハビリテーションガイドラインにおいてエビデンスレベル分類で最も良い Ia レベルに評価されているため、主要評価項目の指標とし、選択基準としました。

本研究の位置づけは探索研究であり、副次評価項目をもって選択基準を設定することは必要がないと考えております。発達遅滞・知的障害の程度は層別で検討することを考えておりますので、選択基準で制限することはしていません。

② 患者選択基準において「研究参加の時点でリハビリテーションが開始されている」等の要件がない理由

脳性麻痺は「受胎から生後 4 週以内の新生児までの間に生じた、脳の非進行性病変に基づく、永続的な、しかし変化する運動及び姿勢の異常である。」(1968 年 旧厚生省脳性麻痺班定義) のとおり運動機能や姿勢のコントロールに障害が起こる病態です。病名が確定すれば、全例で運動障害に対するリハビリテーションが開始されるため選択基準には記載していません。

なお、下記①～⑤の過程を経てリハビリテーションが行われたことを「リハビリテーションが開始されている」とします。

- ①脳性麻痺の確定診断
- ②患者の障害箇所等を評価
- ③患者に適した運動療法を計画
- ④計画に基づいて目標を設定
- ⑤リハビリテーション処方箋が発行される

③ 治療中のリハビリテーションの具体的内容

研究対象者に対する輸血前後の運動障害に対するリハビリテーションや必要な処置は、それぞれのかかりつけ医(各研究対象者につき 1 機関に限る。)のもとで行い、費用は研究対象者からかかりつけ医に支払います。高知大学医学部附属病院からかかりつけ医への支払いはありません。

リハビリテーションの内容は、各研究対象者の障害度に応じて、かかりつけ医が内容を決定し、実施します。脳性麻痺患児は、麻痺型、麻痺領域、粗大運動発達レベル、精神発達遅滞やてんかんの有無、摂食機能障害合併の有無によりそれぞれ対応が異なる上、主要評価項目が輸血実施前後での運動障害(粗大運動能力尺度: GMFM-88 総合点および下位項目)の個人内推移の評価であるため、リハビリテーションの内容及び目標は、各かかりつけ医が定めたもので差支えなく、高知

大学医学部附属病院とリハビリテーションの内容を調整する必要はありません。研究対象者の補装具の申請に係る意見書の作成等もかかりつけ医で行います。そのため、医療技術の概要図及び説明同意文書では、リハビリテーションに係る内容・目標・費用を説明しておりません。

かかりつけ医で行うのは、医学的なりハビリテーションであり、姿勢と運動コントロールの発達を促し、関節の拘縮や変形を予防するため、筋力トレーニング、痙縮に対する治療、装具療法などです。

研究期間中のリハビリテーションは通常の医療行為であり、先進医療の一部という認識ではありません。よって、リハビリテーションをかかりつけ医が行うことは、先進医療を他の医療機関と連携して行っているのではないと考えています。

先進医療実施届出書 様式第9号の「自施設で対応不可の場合は要」は、患者容態急変時等に自施設では対応ができなかった場合を想定したものです。

研究対象者の親権者等から高知大学医学部附属病院でリハビリテーションを行うことを希望されましても日常のリハビリテーションを実施している担当者以外の高知大学医学部附属病院の理学療法士、臨床心理士が、発達・運動検査とその評価を行うことで客観性を保つ研究計画であることを説明し、ご理解いただきます。

研究対象者が、かかりつけ医等に支払う費用額は、医療機関の規模や患者さんの必要とするリハビリテーションの内容、居住する市町村の公費の整備状況、加入している保険等で違います。

例えば、患者さんが、[高知市在住の5歳児、GMFCS レベルⅡ、かかりつけ医は病院で脳血管疾患リハビリテーション(I)の要件を満たす]としますと、研究参加期間中にかかりつけ医等に支払う費用は別表のようになります。

当該患者さんは公費資格（子ども医療費・小児慢性特定疾病等）を有していると想定されますので、患者負担分は助成され、実質個人負担はありません。

令和6年度の子ども家庭庁の調査によりますとすべての都道府県及び市町村でこどもに係る医療費の助成を実施しています。一部、所得制限や自己負担金がある市町村もありますが、大きな差はないと考えます。

また、評価の費用は1回の発達・運動検査で約800円で4回実施しますので、約3,200円になります。

先進医療実施届出書 様式第6号先進医療に要する費用及び第7号先進医療に係る費用の積算根拠の被保険者負担の先進医療に係る費用 722,432 円に、理学療法士 48,660 円（1,622 円×1 時間×1 人×30 日）が含まれています。

理学療法士が1回の発達・運動検査に係る評価時間は30分程度ですので、1回につき約800円で、研究期間中に4回行いますので、約3,200円としています。

なお、脳性麻痺患者に対するリハビリテーションは、診療報酬制度上、疾患別リハビリテーションの脳血管リハビリテーション料を算定することが大半です。脳血管リハビリテーション料Ⅲを

算定できる施設基準は、下記のとおりです。

- 専任の常勤医師が1名以上
- 専従の常勤PT・OT・STのいずれかが1名以上
- 専有面積は病院なら100㎡以上、診療所なら45㎡以上
- リハビリに必要な器械・器具が用意されている

治療中のリハビリテーションの具体的内容が記載されていない旨、ご指摘いただきましたが、高知大学医学部附属病院では臨床研究期間中(輸血前6か月間と輸血後1年間)のリハビリテーションを実施しませんので、脳性麻痺児の基本的なリハビリテーションについて以下に記載します。

脳性麻痺児へのリハビリテーションは年齢により内容が異なりますが、GMFCS レベルⅢでは歩行補助具を用いた歩行の安定性を目指すための下肢筋力トレーニングやストレッチ及び歩行練習を、レベルⅡでは歩行補助具使用の可否を検討しつつ応用歩行や長距離歩行を、レベルⅠでは異常な筋緊張を示す箇所ストレッチや筋力トレーニングを行いつつ歩行補助具なしでの応用動作(ジャンプ等)や歩行練習を実施します。

発達遅滞・知的障害に対する訓練は、集団生活が開始されるタイミングで生活動作やコミュニケーションに関するリハビリテーションを行います。

- ・ GMFCS レベルⅢで「下肢筋力トレーニングに限定した理由」

GMFCS レベルⅢ (歩行補助器を使って歩く)

歩行補助器を用いた歩行というレベルになりますので、歩行に影響の大きい“下肢”に限定しました。

- ・ レベルⅡの「長距離歩行」

GMFCS レベルⅡ (歩行補助器なしで歩く)

長距離歩行とは、日常生活に必要な長い距離を歩く能力を目標に定めて段階的に養う訓練です。

- ・ レベルⅠの筋力トレーニングを「異常な筋緊張を示す箇所に限定した理由」

GMFCS レベルⅠ (四肢麻痺や対麻痺を伴うもの) (制限なしに歩く)

片麻痺であれば麻痺側の上下肢、両麻痺であれば両下肢がリハビリテーションの対象となるため、リハビリテーションを行う部位として記載しました。

下記につきましては、研究対象者の社会復帰支援としてできうるということから記載しておりましたが、高知大学医学部附属病院では実施していませんので、削除させていただきます。

「GMFCS レベルを踏まえ年齢や患者背景を含む全体像に応じて、園・保育園及び学校などの施設に日常生活での QOL 向上のために必要な取り組みについて、紹介先施設に情報還元を行っています。」

④ 自家臍帯血由来有核細胞輸血中、輸血後の安静期間

「高知大学医学部附属病院輸血療法マニュアル」は厚生労働省が作成している『血液製剤の使用指針』、『輸血療法の実施に関する指針』及び日本赤十字社が作成している『輸血用血液製剤取り扱いマニュアル』を参考に作成しています。

これらの指針等には、輸血後の安静についての記載がなく、輸血後は副作用の観察に注意するよう明記されているのみです。よって、副作用の発生に注意すれば輸血後も特別な制限を行わなくとも差支えないと考えています。

また、日本赤十字社が作成している「血液製剤の使用指針-新生児・小児に対する輸血療法」(https://www.jrc.or.jp/pdf/yuketsuj/1805_160)では、血液製剤を輸血する場合には1回の輸血量は10~20mL/kgとし、輸血速度は最大2mL/kg/時間、血液バッグ開封後は6時間以内で輸血を完了することとされています。

本研究では、対象児の体重は12~40kgと想定しております。臍帯血由来細胞を生理食塩水で希釈しますので輸液量は全量で100mLです。うち臍帯血由来細胞は約24mlで、最も体重が少ない12kgの患児の場合であっても1時間~2時間程度で、輸血することで臍帯血由来細胞の輸血速度は2mL/kg/時間におさまります。

輸血時間は最大2時間です。安静制限はありませんが、15分毎のバイタルサイン測定と副作用の観察のため、ベッド上で過ごしていただきます。

Duke大学のSunら及びCottenらの脳性麻痺など神経障害に対する臍帯血幹細胞輸血の安全性及び有効性の臨床報告※においても輸血時間は最大2時間で輸血中の安静制限はなく、バイタルサイン測定のみが行われていますが、発達・運動への影響を疑わせるような検査結果の推移はみられておりません。

また、高知大学医学部附属病院で実施した3件の先行研究においても合計12例の症例に同様の方法で臍帯血輸血を実施していますが全例輸血約1週間後の発達・運動への影響を疑わせるような検査結果の推移はみられておりません。

※研究実施計画書 21. 参考文献

11) Sun JM, Song AW, Case L, Mikati MA, Gustafson KE, Simmons R, Goldstein R, Petry J, McLaughlin C, Waters-Pick B, Chen LW, Wease S, Blackwell B, Worley G, Troy J, Kurtzberg J. Effect of autologous cord blood infusion on motor function and brain connectivity in young children with cerebral palsy: A randomized, placebo-controlled trial. *Stem Cell Transl Med* 6: 2071-2078, 2017

13) Cotten CM, Murtha AP, Goldberg RN, Grotegut CA, Smith PB, Goldstein RF, Fisher KA, Gustafson KE, Waters-Pick B, Swamy GK, Rattray B, Tan S, Kurtzberg J. Feasibility of autologous cord blood cells for infants with hypoxic-ischemic encephalopathy. *J Pediatr* 164: 973-979, 2014.

⑤ 発達・運動検査の評価（実施者の職種、評価実施者の選定方法、評価の質の担保の方策等）

運動検査・発達検査とも対象者の医療にかかわっていない理学療法士・臨床心理士により評価を行います。

研究対象者に対する輸血前後の運動障害に対するリハビリテーションは、それぞれのかかりつけ医のもとで行っており、高知大学医学部附属病院では実施しません。発達遅滞・知的障害へのリハビリテーションも、各研究対象者の障害度に応じて、かかりつけ医が内容を決定し、実施します。

臨床研究期間中に実施する運動障害(粗大運動能力尺度)及び発達遅滞・知的障害(5歳未満:新版K式発達検査(2020年版)、原則5歳以上:WISC-IV知能検査(不能の場合は新版K式発達検査(2020年版))と評価は、高知大学医学部附属病院に入院し、小児リハビリテーション専門の理学療法士と臨床心理士が行います。

いずれも日常のリハビリテーションを実施している担当者以外の者が、検査と評価をすることとなり、客観性が保たれています。

⑥ 臨床研究期間中のリハビリテーション（特に継続を前提としている旨）に係る内容

研究対象者に対する輸血前後の運動障害に対するリハビリテーションは、それぞれのかかりつけ医のもとで行っており、高知大学医学部附属病院では実施しません。発達遅滞・知的障害へのリハビリテーションも、各研究対象者の障害度に応じて、かかりつけ医が内容を決定し、実施します。

臍帯血由来細胞輸血の有効性・安全性を評価するにあたり、臍帯血由来細胞輸血以外の要因の影響を最小限とするため、臨床研究期間中(輸血前6か月間と輸血後1年間は、リハビリテーションの内容(質、強度)を変更せず、継続していただくよう依頼します。

リハビリテーションの質: 患者の状態に合わせた個別のプログラム内容や、専門職による丁寧な指導、安全への配慮などを指します。

リハビリテーションの強度: 運動の負荷、時間、頻度を指します。

⑦ 自家臍帯血由来有核細胞輸血後にリハビリテーション治療計画の変更（訓練内容・量の見直し）が求められる状況が生じた場合の対応

臨床研究期間中（輸血前 6 か月間と輸血後 12 か月間）はリハビリテーションの内容変更は行わないこととしていますが、研究対象者の粗大運動能力分類システム（GMFCS）レベルに変更が生じた場合は、内容を変更することがあります。本研究はランダム化比較試験（RCT）でないため、もしリハビリテーションの内容に変更が生じた場合は、当該症例は中止します。

かかりつけ医は各研究対象者につき 1 医療機関とし、当該医療機関と連携してリハビリテーションを行う医療機関があってもかかりつけ医がとりまとめて、3 か月に 1 回程度の頻度で、実施しているリハビリテーション等についての情報提供を依頼します。

以上については、研究計画書に追記しました。

また、かかりつけ医への情報提供の依頼文書を新たに作成しましたので、参考に提出します。

⑧ 先進医療実施届出書様式第 9 号「先進医療を実施可能とする保険医療機関の要件として考えられるもの」における、リハビリテーションに係る要件
（要件にリハビリテーション科医師、作業療法士、言語聴覚士、ソーシャルワーカー、義肢装具士等の他職種が含まれてない理由）

義肢装具士は、医療機関に属さず、民間の義肢装具制作施設に所属し、契約している医療機関に出向いて業務を行います。

また、研究対象者は、先進医療を実施する保険医療機関以外のかかりつけ医を受診しており、公的サービス等の紹介や制度の説明は、かかりつけ医のソーシャルワーカーから受けています。

そのため、先進医療を実施可能とする保険医療機関の要件として、義肢装具士及びソーシャルワーカーの雇用が必須とは考えておりません。

⑨ GMFCS Level が向上した場合補装具の変更が想定されますが、機能の変化により補装具等の調整や適合判定をする体制、その際の社会調整の体制

研究対象者の補装具の申請に係る意見書の作成等もかかりつけ医が行います。

本研究を行うにあたり関連学会等との調整は行っていません。

本研究は、高知大学医学部附属病院単独の研究であり、協力医療機関はありません。

研究対象者に対する輸血前後の運動障害に対するリハビリテーションは、それぞれのかかりつけ医のもとで行い、高知大学医学部附属病院では実施しません。発達遅滞・知的障害へのリハビリテーションは、各研究対象者の障害度に応じて、かかりつけ医が内容を決定し、実施します。このリハビリテーションの内容は、紹介状によりかかりつけ医から高知大学医学部附属病院に情報提供されますが、各かかりつけ医が定めた内容で差支えなく、高知大学医学部附属病院とリハビリテーションの内容を調整することはありません。研究対象者の補装具の申請に係る意見書の作成等もかかりつけ医で行います。

よって、下記の回答は削除いたします。

「補装具等の変更は、基本的にはリハビリを担当している理学療法士の評価に基づき、多くは県が定めた補装具判定医が行うものですので、GMFCS のレベルの変化だけで変更されるものではありません。新たな補装具の申請や変更は上記の通りですが、装具を不要とする判断には公的機関が関わることはなく、リハビリテーションに係る医師の指示となります。

補装具等の変更がなされた場合は、保護者を含め患児を取り囲む環境に関わる保育士あるいは学校教諭へその使い方や注意点を指導することも必要であり、理学療法士が、医療機関から生活の場に向いて直接介入をすることもあります。」

⑩ロードマップの先行臨床研究（「小児脳性麻痺など脳障害に対する自家臍帯血単核球細胞輸血」(jRCTb060190039)、「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)）における、リハビリテーションの内容について、ご教示ください。

- ・リハビリテーションの内容(質、強度、量、時間、かかりつけ医)の具体や、かかりつけ医からの情報収集の方法について、ご説明してください。
- ・リハビリテーションの変更を判断するために、研究計画で設定していた基準について、ご説明してください。

先行研究において、研究計画は、リハビリテーションの変更基準について設定しておりませんでした。先行研究においては、リハビリテーションの内容決定及び変更についてはかかりつけ医の判断によるものとしたためです。

ただし、研究対象者の評価項目の改善が、臍帯血輸血ではなくリハビリテーションによるものと判断されないように、臨床研究期間中(投与前後、観察期間を含む)のリハビリテーションの内容は変更しないことを研究対象者のご家族とかかりつけ医に説明しておりました。かかりつけ医で行うリハビリテーションの内容についてはかかりつけ医からの紹介状や、リハビリテーション担当者間の情報共有で把握できる場合が大半でしたが、必須とはしておりませんでした。

⑪「本研究に参加された時点からリハビリテーションを受けられる内容(質、強度)は、本研究期間中は変更されないこと。リハビリテーション内容に係り、かかりつけの主治医からの情報収集は 3 か月程度おきに実施することとする」具体的な方法が、かかりつけ医への協力依頼文書に記載されております。

- ・かかりつけ医、かかりつけ医への協力依頼文書の位置付け、協力依頼の方法等が、研究実施計画書には規定されておりませんでしたので、ご確認してください。

研究実施計画書を修正しました。

6.5. 研究のデザイン 自己対照試験 リハビリテーションについての注釈に実施責任者からかかりつけ医にリハビリテーションに係る情報は診療情報提供書(リハビリテーション実施計画書を含む。)をもって3か月程度おきに提供することを依頼することを追記しました。

以上

先進医療会議からの指摘事項に対する回答 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

令和 8 年 1 月 27 日

所属・氏名：高知大学医学部附属病院・藤枝幹也

1. 研究デザインの妥当性について、以下の点についてご説明、また申請書類を修正してください。

○本研究は、単群前後比較(非盲検、非無作為化、単施設、単群、自己対照試験)であるが、将来的な保険導入のための評価を行う先進医療として実施するにあたり、研究デザインとしての妥当性を、ご説明してください。

○本疾患は年齢依存的に改善する可能性がある疾患であり(特に軽症から中等症)、成長効果と訓練効果と介入効果の分離が困難である。

運動障害等の評価項目の改善が、輸血の効果か、リハビリテーション単独の効果か、自然経過なのか、区別可能であるとする理由について科学的根拠に基づいてご説明してください。

○輸血実施前後 6 か月間という評価期間設定の合理性について、ご説明して下さい。6 か月が plateau phase なのか、患者の発達段階による変動補正の必要性はあるか、等詳細に説明して下さい。

○本研究はリハビリテーションをかかりつけ医が実施する前提であるが、訓練内容の標準化がなされておらず、リハビリテーションの強度の管理、訓練頻度の記録方式、中断の定義が不明瞭です。科学的根拠に基づいて、設定してください。

○アウトカムの選択が GMFMC のみでは不十分です。QOL、ADL、合併率(装具・転倒など)の評価が欠如しています。

特に脳性麻痺領域では ICF モデルが一般的評価枠組みであり、ICF モデルに基づいた評価指標の言及がない点が強く懸念されますので、科学的根拠に基づいて、設定してください。

【回答】

①先進医療として実施する研究デザインとしての妥当性

脳性麻痺例は年間約 2000-3000 例と報告されており、そのうち GMFCS レベル II-III 例は 800-1200 例になります。しかしながら、細胞バンクに自身の臍帯血由来細胞を保存している症例は年間極めて限られて

おり、GMFCS レベル II-III では約 2 例にとどまっております。また、脳性麻痺患者への臍帯血細胞輸血の経験のある施設は現時点では当施設のみであることにより、症例の集積が大変困難です。

また背景因子のバラつきを抑えるために選択基準を設定して絞りこんではいますが、年齢や障害度などに一定の幅が存在することは避けられません。年齢や障害度などの違いがある症例に対し少数症例においてランダム化を行っても、各群間の背景因子の均衡を十分に確保することは困難であり、結局バラつきが大きくランダム化による統計学的・臨床的メリットが十分に得られない可能性が高いと考えられます。

さらに、コントロール群にプラセボとして血液製剤や保存液を投与することは、侵襲を伴う医療行為である点を踏まえると倫理的に問題があると考えられるため、単群・自己対照による前後比較試験のデザインを採用せざるを得ません。

今回の研究では、本研究は、先進医療として将来的な保険導入を見据え、日本人脳性麻痺患者における年齢や障害度別での臍帯血由来細胞輸血による有効性に関する基礎データを蓄積することを主目的としております。実現可能性および倫理性を鑑みて今回のデザインを採用しました。今回の研究を踏まえて、今後は多施設共同研究への展開を視野に入れ、より高次のエビデンス構築を目指していく計画でございます。

- | |
|--|
| ②運動障害等の評価項目の改善原因を輸血の効果、リハビリテーション単独の効果、自然経過に区別可能とする理由
③輸血実施前後 6 か月間という評価期間設定の合理性 |
|--|

②、③は合わせて回答いたします。

Russell らの GMFCS レベルによるリハビリテーション単独による GMFM-66 改善度は、GMFCS レベル I から III の場合、1 歳以上 7 歳未満では、1 年間において前 6 か月間と後 6 か月間で改善度(スコア値の差)は変化がないこと、また 7 歳以上は plateau phase になることを報告しています (Russell et al. Gross Motor Function Measure(GMFM-66 & GMFM-88) 3rd Ed, London. Mac Keith Press 2025)。

また Kang らは脳性麻痺患者に臍帯血由来細胞を投与したときに投与 6 か月後に最も運動機能の改善が認められたと報告しています (Kang et al. Stem Cell Development 24: 2015)。

これらの研究から、輸血実施前後 6 か月間という評価期間設定が合理的であること、また輸血前後のリハビリテーションの内容は変化させず、輸血前 6 か月間の GMFM スコア改善度を輸血後 6 か月間の GMFM スコア改善度より引くことで、輸血の効果に関しては単独で分離することが可能であると考えました。

患者の発達段階による変動補正の必要性に関しては、前述のとおり年齢や障害度別での臍帯血由来細胞輸血による改善度の日本人でのデータを重ねるため、個々の症例ごとの改善度の評価を設定しています(これにより個々のリハビリテーション内容の違いによる影響も検討することが可能と考えます)。今回の研究によって、変動補正についても参考となるデータが得られると考えています。

④リハビリテーションの強度の管理、訓練頻度の記録方式、中断の定義

本研究においては、臍帯血輸血の効果評価に際し、並行して実施されるリハビリテーションが交絡因子となり得る点について、研究計画段階より認識しております。一方、対象は希少疾患児であり、発達段階や障害特性に応じた個別化リハビリテーションが日常診療として不可欠であること、また施設間でのマンパワーや利用可能な資源に差異があることから、訓練内容(種目)そのものを一律に標準化することは、現実的にも倫理的にも適切ではないと判断いたしました。そこで本研究では、リハビリテーション内容の画一化ではなく、介入期間を通じたリハビリテーション強度(頻度・実施時間・実施形式)の一貫性を担保し、個人内変動を最小化することを基本方針としました。具体的には、新たな研究専用書式を作成することによる現場負担や診療行為への影響を最小限とするため、各症例において日常診療で既に用いられている「リハビリテーション計画書」を活用することを考えました。当該計画書に記載されている実施頻度、1回あたりの実施時間、実施期間、訓練内容の概要等の情報を用いて、介入前後におけるリハビリテーション条件を把握します。研究期間中は、計画書に基づく頻度および実施時間が変動しないよう運用し、やむを得ず変更が生じた場合には、その理由を計画書内に明示することで、後方視的な確認および解析が可能な形で管理します。リハビリテーションの中断については、リハビリテーション計画書上で予定されていた実施が、医学的または社会的理由等により実施できなかった場合と定義し、その旨および理由を記載します。中断や変更が生じた期間については、解析時に考慮することといたします。前述いたしましたとおり、本研究は、対照群設定が困難な希少疾患を対象とするため、各症例を自己対照とし、介入前後の観察期間を比較する研究デザインとしております。このような条件下においては、交絡因子を完全に排除することを目的とするのではなく、同一症例内でのリハビリテーション条件の一貫性を担保し、変動を定量的に把握した上で評価することが、実行可能性および科学的妥当性の両面から合理的であると考えます。

⑤アウトカムの選択

本研究では、脳性麻痺領域における評価枠組みとして ICF モデルを念頭に置き、介入による変化のうち、主として「活動(Activity)」レベルにおける粗大運動機能の変化を評価対象としております。GMFM は、当該領域において妥当性・信頼性が確立された指標であり、研究の目的に合致する主要評価項目として設定いたしました。一方、QOL、ADL、合併症(転倒、装具使用等)は、ICF における「参加(Participation)」や環境因子と強く関連する重要な指標であることは認識しております。しかし、これらの指標は短期間の介入による変化を直接的に反映しにくい点、評価者および対象者(家族)への負担が大きい点から、本研究の主要評価項目には含めておりません。本研究は希少疾患を対象とした探索的研究であり、対照群設定が困難な条件下で、各症例を自己対照として介入前後を比較するデザインを採用しております。そのため、本研究では評価対象を ICF モデル上の「活動」レベルに限定し、変化検出感度および実行可能性を重視した評価設計といたしました。なお、QOL や ADL を含むより広範な ICF 領域の評価については、今後、症例集積が進んだ段階での検討課題と位置づけております。

2. 研究に用いる細胞は、細胞バンクにて保存されている自家臍帯血由来有核細胞であるが、民間バンクと特定細胞加工物製造委託契約を締結する計画である。民間バンク由来の臍帯血の品質管理の標準化・安全性保証・トレーサビリティ・適合性の面等で懸念があるが、以下の点について、ご説明して下さい。

○凍結前後の細胞数、本来造血細胞移植の領域では必須のパラメーターである CD34 細胞数、生細胞率等が不明瞭ですので、ご説明してください。

○公的バンクで遵守されている細胞製剤としての国際規格 (NetCord-FACT International Standards for Cord Blood Collection, Banking, and Release や AABB Standards for Cellular Therapy Services) との整合性について、ご説明してください。

【回答】

①自家臍帯血由来有核細胞の凍結前後の検査について

該当の民間バンクでは、凍結前後で以下の検査が実施されます。なお、該当の民間バンクは、後述の国際規格 AABB Standards for Cellular Therapy Services のライセンスを有しており、その基準に準じた検査が行われています。

凍結前 : 総有核細胞数、CD34 陽性細胞数、細胞生存率、有核赤血球数

凍結後 (解凍時) : 総有核細胞数、CD34 陽性細胞数、細胞生存率

(再生医療等提供医療機関で実施)

②関連法規や国際規格との整合について

国際規格 (NetCord-FACT International Standards for Cord Blood Collection, Banking, and Release や AABB Standards for Cellular Therapy Services) や、日本の臍帯血バンクが準拠する法律・ガイドラインについて、以下の表1～3の通り、情報を整理しました。

表1. 日本の臍帯血バンクに関わる関連法規と国際規格の関係

表2. 各ガイドラインのコンテンツ(抜粋)

表3. 各ガイドラインにおける臍帯血評価パラメーター

そして、本研究で使用する自家臍帯血由来有核細胞を製造・保管している民間バンクは、AABB の認証施設であり、一定水準の品質マネジメントシステムで運営されており、自家臍帯血由来有核細胞は、標準的な品質管理下にあると判断しました。実際にこれまでの臨床研究において使用した臍帯血有核細胞の品質には問題ありませんでした。

また、該当バンクの品質パラメーターについて、各ガイドラインと照らし、同等の品質評価がなされていることを確認しております。(基準値は、再生医療又は造血幹細胞移植のどちらを目的とするか、そして、非血縁者利用目的かどうかによって異なる考えを取する必要があります。)

表1. 日本の臍帯血バンクに関わる関連法規と国際規格の関係

	主な目的	法規	義務的基準	日本において 選択的に採用できる基準	
民間 臍帯血バ ンク	再生医療 [対象] 自家 血縁者	特定細胞加工物の場合		AABB Standards (2025/7/1 発行 12th)	NetCord-FACT (2024/11/30 発効 8th ver.8.2)
		再生医療等の安 全性の確保等に 関する法律	認定再生医療等 委員会の意見を 踏まえた再生医 療等提供計画で 定めた基準		
公的 臍帯血バ ンク	造血幹細 胞移植 [対象] 非血縁者	再生医療等製品の場合		日本では民間バ ンクが AABB 認 証を取得しており、公的バンクは 取得していない。	日本では公的・民 間バンク共に FACT 認証は取得 していない。
		医薬品、医療機 器等の品質、有 効性及び安全性 の確保等に關す る法律	GCTP 省令		
		移植に用いる造 血幹細胞の適切 な提供の推進に 関する法律	移植に用いる臍 帯血の品質の確 保のための基準 に関する省令の 運用に関する指 針		

AABB Standards: AABB Standards for Cellular Therapy Services

NetCord-FACT: NetCord-FACT International Standards for CORD BLOOD Collection, Banking, and Release for Administration

表2. 各ガイドラインのコンテンツ(抜粋)

移植に用いる臍帯血の品質の確保のための基準に関する省令の運用に関する指針	AABB Standards for Cellular Therapy Services 12th Edition	NetCord-FACT International Standards for CORD BLOOD Collection, Banking, and Release for Administration 8th Edition
第一条(定義) 第二条(調製・保存部門及び品質管理部門) 第三条(管理監督技術者) 第四条(職員) 第五条(臍帯血の採取を行う場所) 第六条(臍帯血の提供者の保護) 第七条(臍帯血の採取に関する標準作業手順書) 第八条(調製等を実施するための設備) 第九条(作業区域) 第十条(臍帯血の凍結方法) 第十一条(調製した臍帯血の保存)	1. Organization 2. Resources 3. Equipment 4. Suppliers and Customers 5. Process Control PROCUREMENT ACTIVITIES PROCESSING ACTIVITIES CLINICAL ACTIVITIES 6. Documents and Records 7. Deviations, Nonconformances, and Adverse Events 8. Internal and External Assessments 9. Process Improvement 10. Facilities and Safety	B1: General Requirements B2: Quality Management B3: Policies and Standard Operating Procedures B4: Facilities and Safety B5: Cord Blood Bank Operations B6: Coding and Labeling of Cord Blood Units B7: Equipment B8: Supplies and Reagents B9: Inventory Management B10: Inventory Transfer B11: Documents and Records B12: Interruption of Operations at Established Sites C1: General Requirements C2: Cord Blood Collection Personnel

<p>第十二条(検体の採取等) 第十三条(安全性その他の品質の確保のための措置) 第十三条の二(臍帯血供給事業者の委託により行う業務) 第十三条の三(移植に用いる臍帯血の引渡しを行う場合の確認) 第十四条(調製・保存の手順等からの逸脱等の報告) 第十五条(情報の添付) 第十六条(臍帯血供給業務に関する記録) 第十七条(情報管理体制の構築) 第十八条(記録の廃棄) 第十九条(臍帯血の調製等に関する標準作業手順書)</p>		<p>Requirements C3: Policies and Standard Operating Procedures C4: Informed Consent C5: Maternal and Infant Donor Evaluation C6: Cord Blood Collection C7: Transportation and Shipping of Unmanipulated Cord Blood Units Between the Cord Blood Collection Site and the Cord Blood Processing Facility D1: General Requirements D2: Cord Blood Processing Facility Personnel Requirements D3: Policies and Standard Operating Procedures D4: Cord Blood Processing D5: Samples D6: Cryopreservation D7: Conditions for Storage D8: Monitoring and Alarm Systems D9: Disposition D10: Cord Blood Unit Testing D11: Maternal Testing</p>
--	--	--

表3. 各ガイドラインにおける臍帯血評価パラメーター

各基準	AABB Standards	NetCord-FACT	移植に用いる臍帯血の品質の確保のための基準に関する省令の運用に関する指針	該当民間バンク株式会社ステムセル研究所 (AABB 認証施設)	
基準の範囲	自家/非血縁/血縁	自家/非血縁/血縁	非血縁者	自家/血縁者	
評価パラメーター					
処理後検査 (凍結前)	総有核細胞数 (TNC)	実施すること	実施すること 非血縁: 5E08 個以上 血縁: カウント済	実施すること 基準: 12E08 個以上	実施すること 基準: 1E08 個以上
	TNC 回収率 (処理の前と後)	実施規定なし	実施すること 基準: 60%以上	実施すること	実施すること 基準: 値は設けていない(提供計画に準ずる)
	細胞生存率	実施すること (総有核細胞 and/or CD45 細胞の生存率)	実施すること TNC 生存率 非血縁: 85%以上 血縁: 70%以上	実施すること	実施すること CD45 生存率 基準: 値は設けていないが目安 50%以上
	CD34(+)細胞数	実施すること	実施すること 非血縁: 1.25E06 個以上 血縁: 記載なし	実施すること	実施すること 基準: 目安 1E05 個以上
	CD34(+)生存率	実施規定なし	実施規定なし	実施すること 基準: 記載なし	実施すること 基準: 値は設けていない(提供計画に準ずる)
	有核赤血球数	実施すること	実施すること	実施すること	実施すること 基準: 値は設けていない(提供計画に準ずる)
	CD34(+)細胞活性検査	実施規定なし	実施規定なし	実施すること	実施規定なし
	無菌性検査	実施すること 基準: 陰性であること	実施すること 基準: 陰性であること	実施すること 陰性であること	実施すること 陰性であること
	HLA	実施すること 非血縁: 実施 自家: 実施規定なし	実施すること 非血縁: 実施 自家: 実施規定なし	実施すること (保存前)	実施規定なし
使用時検査 (出荷前)	TNC 生存率	実施規定なし	実施すること	実施すること	実施すること (提供計画に準じ適宜)
	TNC 回収率 (凍結の前と後)	実施規定なし	実施規定なし	実施すること	実施規定なし
	CD34(+)細胞生存率	実施規定なし	実施すること 非血縁: 70%以上 血縁: 記載なし	実施すること	実施すること (提供計画に準じ適宜)
	CD34(+)細胞回収率 (凍結の前と後)	実施規定なし	実施規定なし	実施すること	実施規定なし
	CD34(+)細胞活性検査	実施すること (造血幹細胞移植時)	実施すること	実施すること	実施すること (造血幹細胞移植時) 基準: 目安コロニー形成細胞 1E04 個以上
	無菌性検査	実施規定なし	実施規定なし	実施規定なし	実施すること (提供計画に準じ適宜)
	HLA	実施 非血縁利用: 実施 自家: 実施	実施 非血縁利用: 実施 自家: 実施	実施すること	実施すること

参考資料

- ・ AABB Standards 12th
- ・ FACT Standards 8th
- ・ 移植に用いる臍帯血の品質の確保のための基準に関する省令の運用に関する指針

以上

「脳性麻痺に対する自家臍帯血由来有核細胞輸血（整理番号B146）」の有効性・安全性にかかる評価について

先進医療技術審査部会

座長 竹内 勤

高知大学医学部附属病院から申請のあった新規技術について、先進医療技術審査部会で安全性・有効性について検討を行い、その結果を以下の通りとりまとめたので報告いたします。

1. 申請医療機関からの申請に基づく先進医療の概要

先進医療の名称：脳性麻痺に対する自家臍帯血由来有核細胞輸血
適応症：脳性麻痺
<p>内容：</p> <p>（概要・先進性）</p> <p>脳性麻痺は、分娩 1000 例に対して 2 例発症するといわれている。治療法に関しては特異的なものはないが、リハビリテーションが広く行われている。リハビリテーションは運動機能維持を目的としており、運動機能の改善には限界がある。その他としてボツリヌス療法やバクロフェン髄注療法がある。ボツリヌス療法の効果が持続するのは数か月で、継続した治療が必要であり、バクロフェン髄注療法については、機器を埋め込み薬剤の細やかな調節が必要である。機能低下を予防するために、侵襲的治療を必要とする現状がある。</p> <p>研究者らは、2017 年から、臨床研究「小児脳性麻痺など脳障害に対する自家臍帯血単核球細胞輸血－細胞バンクで保管されている自家臍帯血単核球細胞を用いた輸血の安全性研究－」を行った。輸血した 6 例全例で重篤な有害事象は認められず安全性に問題はなかった。運動改善効果が観察されていること、運動効果改善の良い例では言語能力の改善も観察されたこと、さらにこの運動改善効果が観察期間の 3 年間維持されることを報告した。</p> <p>本研究では、脳性麻痺に対して自家臍帯血由来有核細胞輸血の有効性を明らかにするため運動障害を輸血実施前 6 か月間と輸血実施後 6 か月間の変化（スコアの差）で評価することである。副次的に、運動障害、発達障害、頭部 MRI 画像について輸血実施前後で比較を行い、前述との顆粒球を除く CD45 陽性細胞数との相関について検討する。さらに検討可能な症例で、頭部 MRI 画像において DTI 解析を加えることで脳内での変化の検討を行う。また安全性の検討も副次的に行う。</p> <p>○主要評価項目：</p> <p>運動障害（粗大運動能力尺度：GMFM）の輸血実施前 6 か月間（1 回目入院時（前観察</p>

期間の初回検査)と2回目入院時(前観察期間の最終検査)の変化(スコアの差)と輸血実施後6か月間(2回目入院時(前観察期間の最終検査))と輸血6か月後)の変化(スコアの差)を比較する。

○副次評価項目:

・有効性評価:輸血実施前(2回目入院時(前観察期間の最終検査))と輸血実施後(輸血1週間後、6、12か月後)の変化(スコアの差)を比較する。GMFM、発達遅滞・知的障害(5歳未満:新版K式発達検査(2020年版)、原則5歳以上:WISC-IV知能検査(不能の場合は新版K式発達検査(2020年版)))及び頭部MRI画像(但し、金属の埋め込み等の理由でMRI撮像ができない症例のみCT画像を代用する)の変化を比較する。

前述3項目、主要評価項目でのスコア変化(スコアの差)と顆粒球を除くCD45陽性細胞数との関連性を評価する。

・安全性評価:有害事象の有無、有害事象の種類、出現頻度及び時期

○予定試験期間:先進医療告示適用日~2038年5月31日

○目標症例数:12例

(効果)

第1相臨床試験(RCT b060190039)において、6例の小児の脳性麻痺患者(1歳から6歳)に自家臍帯血細胞を単回輸血した。その結果、全例で輸血1年後の粗大運動能力試験(GMFM-66)スコアが輸血前よりも改善した。また、改善度は、年齢と障害度から予測される期待値以上であった。この改善は3年間保持されていた。ただし、重度障害例ではその改善度は低値であった。またGMFM-66が著明に改善した3例では、新版K式試験で言語社会領域の改善も著しかった。これらの効果と投与細胞数の間に有意な相関は認められなかった(Kikuchi H, et al. Brain & Development 2022. doi:org/10.1016/j.braindev. 2022.08.004)。

(先進医療にかかる費用)

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む医療技術(原料臍帯血の採取~細胞調製~臍帯血細胞輸血~観察期間)に係る物品(血液バッグ、シリンジ、注射針等)、試薬類(HES、生理食塩水、ヒト血清アルブミン等)の費用、本研究に係る研究対象者側の交通費は、研究対象者側の負担とする。その他は当院が負担する。なお、金額については先進医療となる医療技術の範囲の程度にもよるが、①保険適用3割負担908,316円、②再生医療にかかる費用722,432円、③保管費用100,000円を想定している。

申請医療機関	高知大学医学部附属病院
協力医療機関	なし

2. 先進医療技術審査部会における審議概要

【第1回目審議】

(1)開催日時：令和7年1月16日（木） 16:00～
（第170回 先進医療技術審査部会）

(2)議事概要

高知大学医学部附属病院から申請のあった新規医療技術について、申請書を基に、有効性・安全性等に関する評価が行われた。

審議の結果、当該技術を「継続審議」とし、構成員からの指摘について修正を行い、再度、先進医療技術審査部会にて審議することとした。

（本会議での評価結果）

（別紙1）第170回 先進医療技術審査部会 資料3-1、3-2参照

※当該会議の議事録も参照のこと。

【第2回目審議】

(1)開催日時：令和7年3月13日（木） 16:00～
（第173回 先進医療技術審査部会）

(2)議事概要

高知大学医学部附属病院から申請のあった新規医療技術について、申請書を基に、有効性・安全性等に関する評価が行われた。

その結果、当該技術を「条件付き適」とし、本会議において指摘された条件が適切に反映されたことが確認されれば、了承とし、先進医療会議に報告することとした。

（本会議での評価結果）

（別紙2）第173回先進医療技術審査部会資料2-2，2-3参照

（本会議での指摘事項及び回答）

（別紙3）第170回先進医療技術審査部会からの指摘事項回答参照

3. 先進医療技術審査部会での検討結果

高知大学医学部附属病院からの新規医療技術に関して、先進医療技術審査部会は、主として有効性・安全性等にかかる観点から論点整理を進め、それらの結果を申請書に適切に反映させ、その内容については全構成員が確認を行った。その結果、同意説明に懸念があったものの、評価委員とのやり取りの中で妥当な修正がなされたとして、当該新規技術の申請内容が先進医療として妥当であると判断した。

先進医療 B 実施計画等評価表 (番号 B146)

評価委員 主担当：松山
副担当：掛江 副担当：飛田

先進医療の名称	脳性麻痺に対する自家臍帯血由来有核細胞輸血
申請医療機関	高知大学医学部附属病院
医療技術の概要	<p>脳性麻痺は、分娩 1000 例に対して 2 例発症するといわれている。治療法に関しては特異的なものはないが、リハビリテーションが広く行われている。リハビリテーションは運動機能維持を目的としており、運動機能の改善には限界がある。その他としてボツリヌス療法やバクロフェン髄注療法がある。ボツリヌス療法の効果が持続するのは数か月で、継続した治療が必要であり、バクロフェン髄注療法については、機器を埋め込み薬剤の細やかな調節が必要である。機能低下を予防するために、侵襲的治療を必要とする現状がある。</p> <p>研究者らは、2017 年から、臨床研究「小児脳性麻痺など脳障害に対する自家臍帯血単核球細胞輸血—細胞バンクで保管されている自家臍帯血単核球細胞を用いた輸血の安全性研究—」を行った。輸血した 6 例全例で重篤な有害事象は認められず安全性に問題はなかった。運動改善効果が観察されていること、運動効果改善の良い例では言語能力の改善も観察されたこと、さらにこの運動改善効果が観察期間の 3 年間維持されることを報告した。</p> <p>本研究では、脳性麻痺に対して自家臍帯血由来有核細胞輸血の有効性を明らかにするため運動障害を輸血実施前 6 か月間と輸血実施後 6 か月間の変化（スコアの差）で評価することである。副次的に、運動障害、発達障害、頭部 MRI 画像について輸血実施前後で比較を行い、前述との顆粒球を除く CD45 陽性細胞数との相関について検討する。さらに検討可能な症例で、頭部 MRI 画像において DTI 解析を加えることで脳内での変化の検討を行う。また安全性の検討も副次的に行う。</p> <p>○主要評価項目： 運動障害（粗大運動能力尺度：GMFM）の輸血実施前 6 か月間（1 回目入院時（前観察期間の初回検査）と 2 回目入院時（前観察期間の最終検査））の変化（スコアの差）と輸血実施後 6 か月間（2 回目入院時（前観察期間の最終検査））と輸血 6 か月後の変化（スコアの差）を比較する。</p> <p>○副次評価項目： ・有効性評価：輸血実施前（2 回目入院時（前観察期間の最終</p>

検査))と輸血実施後(輸血1週間後、6、12か月後)の変化(スコアの差)を比較する。GMFM、発達遅滞・知的障害(5歳未満:新版K式発達検査(2020年版)、原則5歳以上:WISC-IV知能検査(不能の場合は新版K式発達検査(2020年版)))及び頭部MRI画像(但し、金属の埋め込み等の理由でMRI撮像ができない症例のみCT画像を代用する)の変化を比較する。

前述3項目、主要評価項目でのスコア変化(スコアの差)と顆粒球を除くCD45陽性細胞数との関連性を評価する。

・安全性評価:有害事象の有無、有害事象の種類、出現頻度及び時期

○予定試験期間:先進医療告示適用日~2038年5月31日

○目標症例数:12例

【実施体制の評価】 評価者： 松山

1. 実施責任医師等の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
2. 実施医療機関の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
3. 医療技術の有用性等	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）	
実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）	

【倫理的観点からの評価】 評価者： 掛江

4. 同意に係る手続き、同意文書	適 ・ <input checked="" type="checkbox"/> 不適
5. 補償内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
<p>コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）</p> <p>・説明文書については、概ね適切に説明されていると考えますが、以下の点について気になりましたので、コメントさせていただきます。</p> <p>①説明文書 16 の費用負担の説明において、臍帯血の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、記載を修正頂くべきではないかと考えます。</p> <p>②説明文書 18 の研究の資金（企業との関わり）については、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、この項目は研究者と利益相反関係にあるとされるような研究資金が企業等から提供されていないかどうかを説明する項目ではないでしょうか。</p> <p>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。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されていません。</p> <p>④同意撤回書において、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）事項となっており、1つ目にはチェックが入っている必要があるが、2つ目には選択する場合のみチェックを入れれば良いものとなっていると思います。このように意味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い印象があります。同意撤回書を受取る研究者の方も、どこにチェックが入っていなければ不備であるのかが分かりにくい様式となっているのは問題ではないでしょうか。</p> <p>・補償については、死亡および重度障害（2級以上）以外の場合は補償はなく、必要な検査や治療の費用は患者負担であることが説明されていることを確認しました。</p>	
実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）	

・上記の事項について、部会で修正すべきとご判断頂いた事項を修正頂ければ適とさせていただきます。

【試験実施計画書等の評価】 評価者： 飛田

6. 期待される適応症、効能及び効果	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
7. 予測される安全性情報	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
8. 被験者の適格基準及び選定方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
9. 治療計画の内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
10. 有効性及び安全性の評価方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
11. モニタリング体制及び実施方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
12. 被験者等に対して重大な事態が生じた場合の対処方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
13. 試験に係る記録の取扱い及び管理・保存方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
14. 患者負担の内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
15. 起こりうる利害の衝突及び研究者等の関連組織との関わり	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
16. 個人情報保護の方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適

コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）

細胞バンクに自家臍帯血細胞を保管している小児脳性麻痺患者12例を対象とした単施設単群試験が計画されています。

有効性の主要評価項目である臍帯血細胞輸血前後（各6か月間）での粗大運動能力尺度 GMFM-88 総合点の変化については、年齢や障害度などによりバラツキが大きい指標であるが、少数例の先行研究等から有効性に関する閾値や判断基準の設定は困難であり、輸血前後6か月間での変化量の差及び個人内推移での評価を行うとされている。この点については、一定の理解はできますが、仮に結果として統計学的な有意差が示されたとしても、それが臨床的に意味のある差であるかは限りませんので、結果の解釈・報告については十分に注意が必要と考えます。

実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）

【1～16の総評】

総合評価	適	※ <input checked="" type="checkbox"/> 条件付き適	継続審議	不適
------	---	---	------	----

予定症例数	12 例	予定試験期間	先進医療告示適用日～ 2038 年 5 月 31 日
実施条件：下記コメントを参照のこと。			
<p>コメント欄（不適とした場合は、その理由を必ず記載ください。） （修正すれば適となる場合は、修正内容を記載ください。）</p> <p>有効性の主要評価項目に関し、結果として統計学的な有意差が示されたとしても、それが臨床的に意味のある差であるか不明であり、結果の解釈・報告については十分に注意が必要と考えられます。また、単施設研究でもあることから、本研究終了後には、多施設研究も検討してください。</p>			

※整理番号 146 の技術の評価について、条件付き適と記載されているものの部会での審議を経て継続審議と評価が変更された。

先進医療審査の事前照会事項に対する回答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

2024年12月11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. 別紙1様式第1-1号の「被検者等への同意」に誤字があります。意志→意思へ修正してください。その他、いくつかの文書において、「調製」とすべきところ、「調整」との誤字が多数あります。修正・記載整備をお願いいたします。

【回答】修正しました。併せて、研究実施責任者 藤枝幹也の所属・役職、研究分担者の永井立平の役職、症例検討員会委員1名の交代(横山彰仁(呼吸器・アレルギー内科教授)→藤本新平(内分泌代謝・腎臓内科教授))を修正しました。

2. 出荷時の無菌検査で、輸血後に判定が出るというのは望ましくないため修正をお願いいたします。迅速無菌検査を行われている場合、その適切性も評価する必要があります。

【回答】出庫時の無菌検査は、凍結バックにつながるルートに作成したセグメント内のものを用いて行います。凍結バックとセグメントの中にあるものは同じものであり、また、凍結バックとセグメントは同じケースに入れて、液体窒素にて出庫まで保管しています。これをもって無菌検査を行い、輸血前に結果が判明します。そのため、迅速無菌検査は実施しておりません。

3. 保管において、検体取り違防止策についてご教授ください。(ステムセルの10例、残り2例を別建てで)

【回答】保管において、ステムセル研究所では、製造管理基準書「原料または特定細胞加工物の同一性(ドナー情報と原料または特定細胞加工物)を確保するために、取り違えが起り得る工程においては照合作業をする。バーコード等の機械認識が望ましいが、機械認識による照合が困難な場合、その工程の重要度に応じ、ダブルチェックの実施を検討する。」に従って実施されております。

本院では、同時に異なるドナー由来の細胞等は取り扱わず、識別ラベル等を用いて取り間違え防止に努めています(製造管理基準書)。具体的には、検体の識別コード割り付けに関する手順書、特定細胞

加工物等の受領に関する手順書、出庫に関する手順書に従って実施しており、搬送者と受領実施者、出庫実施者(研究分担者の輸血・細胞治療部)とその他医療従事者(研究実施責任者を含む。)でダブルチェックをすることにより、取り違い防止対策を行っております。

4. マイコプラズマ否定試験を行われていない場合、それを不要であると考えた根拠をご教授ください。

【回答】マイコプラズマは、主に気道に感染・増殖するため、胎盤を介して胎児に感染することはないと言われております。厚生科学審議会 疾病対策本部会 造血幹細胞移植委員会(第 60 回) 令和 6 年 2 月 29 日に示された「移植に用いる臍帯血の品質の確保のための基準に関する症例の運用に関する指針(ガイドライン)」6-7 頁、各種感染症の検査項目においても、マイコプラズマ否定試験の必要性は記載されていないため、不要と考えました。

5. 別紙1様式第3号「11. 患者負担について」について
「保管費用 100,000 円」も費用に加算するという記載があるが、過去に保存した場合、その調製費用・保管費用・感染症付随費用を先進医療の対象とすることはできないため、修正をお願いします。

【回答】以下を追記しました。

細胞バンクに保存した場合は、先進医療の対象とならないため調製費用・保管費用・感染症付随費用は研究対象者の負担にはならない。

6. 別紙1様式第3号「16. 社会的妥当性(社会的倫理的問題等)」について
臍帯血採取・保管の部分に対する記載(prospective のもののみ先進医療として審議できます)と、投与の記載を分けてご記載ください。
臍帯血投与後の同意撤回について、どのように対応するかご記載ください。

【回答】以下を追記しました。

採取と保管:

本研究の実施期間中に高知大学医学部附属病院で出産する妊婦において出生児に脳性麻痺が予測される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の保管登録を行う。

保管登録の際の説明は、実施責任者、研究分担者(医師)、当院 CRC の 3 名以上のチームで行う。母親や親権者の感情や葛藤にそれぞれの立場やスキルから寄り添い、気軽に質問ができるよう配慮を行う。説明から承諾、代諾にいたる経緯は詳細に記録に残す。

登録と投与:

(以下、既記載の「本研究では」に続きます。)

投与後の同意撤回

3. 同意拒否と同意撤回

研究の参加は研究対象者の自由意思によるものであり、研究に参加しない場合でもいかなる不利益も受けないこと。また、一旦同意をした後に、「投与後」や研究の終了後であっても同意の撤回は自由であり、同様に研究対象者はいかなる不利益も受けない。“投与後”を追加しました。

7. 様式第6号別紙について

前採血検査において、対象者(児)で HBs 抗原・抗体等が検査されていますが、臍帯血保存時にこれらが否定されているなら不要ではないでしょうか。

【回答】HBs 抗原検査で B 型肝炎感染が臍帯血保存時に否定されていても、対象年齢である 1 歳以上 7 歳未満の間に感染した可能性が否定できないため行うようにしております。

8. 研究実施計画書について

第 1.0 版であり、その日付が 2023 年 3 月 1 日とあり、改訂履歴がありません。File 名で 20240131 とありますので、特定認定委員会の指摘をうけて改訂されているかもしれないと思うのですが、最新版でしょうか。また最新版で特定認定委員会の審議を経ているでしょうか。当該文書の履歴を、特定認定再生医療等委員会での審議の適切性を確認するためにご提供ください。

【回答】

提出した研究計画書は特定認定再生医療等委員会で「適」の意見書を受けた最終版です。別紙で修正履歴を提出します。

9. 無菌検査が日局(変法チオグリコール酸培地)とあります。投与前に結果が出ますでしょうか。臍帯血回収が無菌環境下で行われるわけではないので、重要な点です。

【回答】出庫時の無菌検査は、凍結バックにつながるルートに作成したセグメント内のものを用いて行います。凍結バックとセグメントの中にあるものは同じものであり、また、凍結バックとセグメントは同じケースに入れて、液体窒素にて出庫まで保管しています。これをもって無菌検査を行い、輸血前に結果が判明します。

10. 予定症例数 12 例のうち、10 例が民間バンク、残り2例は高知大学で調製・保管するということでしょうか。その場合、高知大学で採取した臍帯血も民間バンクで保存されるのでしょうか。

【回答】予定症例数 12 例のうち、10 例が民間バンク、残り 2 例は高知大学で調製・保管します。高知大学で臍帯血を採取した場合は、高知大学で調製・保管いたします。

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

2024年12月11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. 主要評価項目について、リハビリテーション単独による効果の影響を考慮するため、輸血前後6か月間のGMFMの変化量の差を評価指標とする点は理解できますが、本医療技術の有効性を評価する上で、先行研究や自然経過から事前に閾値を設定し、輸血前後のスコア差と閾値の比較を行う必要はないかについて説明してください。

【回答】

今回の主要評価においては、GMFM-88(88項目)とGMFM-66(66項目)(Russell DJ et al. Gross Motor Functional Measure(GMFM-66 & GMFM-88) User's Manual 2nd Ed. 2013 Mac Keith Press)双方の尺度を使用したいと考えております。

本邦における小児麻痺の小児の運動機能評価はGMFM-88を使用していることが一般的ですが、先行研究が存在しないため、先行研究との改善度比較は難しい状況ですので、投与前後でのスコア変化を比較検討したいと考えております。

諸外国の先行研究では、後者の障害度(GMFCS)と年齢を考慮したGMFM-66を使用していることが多い現状でございます。これによると、対象が6歳までの場合、リハビリ単独の場合の運動改善度(総合点)は6か月後で 2.17 ± 3.58 ($N = 201$)ポイントの改善度でした。障害度別にみると、GMFCS-Iは 3.18 ± 4.35 ($N = 57$)ポイント、GMFCS-IIは 2.30 ± 3.27 ($N = 27$)ポイント、GMFCS-IIIは 1.51 ± 3.32 ($N = 35$)ポイント、GMFCS-IVは 1.31 ± 2.81 ($N = 46$)ポイント、GMFCS-Vは 2.17 ± 3.58 ($N = 36$)ポイントの改善が認められたと示されております。これらの改善度と比較検討したいと考えております。ただし、この数値は、日本人小児のデータではありませんので、今回は、これを閾値としての比較は予定せず、対象者全体の輸血前後比較に加えて、個々の症例での輸血前後比較、および障害度なども加味した検討を行う予定としております。

2. 本研究の対象が12例と少数例であり、かつ年齢や障害度などの背景データのバラツキが大きいことが想定されるため、これらの患者背景が有効性に与える影響について考慮する必要はないかについて説明してください。

【回答】

ご指摘の通り、背景データのバラツキが想定されますが、12例であることを考慮しますと、これを回避することは極めて困難であると考えております。本研究では、有効性評価である運動機能評価の指標としまして、年齢・重症度が加味された間隔尺度であるGMFM-66評価尺度による評価に加え、GMFM-88評価尺度においては個々の症例ごとの改善度の観察により、年齢や障害度などのバラツキを加味して検討を行う予定としております。

3. プロトコル 6.5 研究のデザインで、障害度の異なる個々の症例で点数の上昇の意味づけがことなることから、個々の症例ごとの改善度も観察する計画とするとされていますが、いずれの評価項目が個々の症例ごとの改善度を評価する項目に該当するのか説明してください。

【回答】

質問1と2に重複します。

GMFM は GMFM-88(88 項目)、GMFM -66(項目)で検討を行う予定としております。

GMFM 評価尺度においては、総合点および下位5領域のスコア(臥位と寝返り、座位、四つ這いと膝立ち、立位、歩行・走行とジャンピング)が該当します。GMFM-66 評価尺度においては、算出スコアが該当します。これら項目につきまして改善度を評価する予定にしております。

個々の症例では、例えば、

項目A 臥位と寝返り

玩具を触るために右上肢を正中線を超えて反対側に伸ばす:

0=全くできない、1=少しできる、2=部分的にできる、3=完全にできる

項目D 立位

椅子に座って上肢を使わないで立ち上がることができる:

0=全くできない、1=少しできる、2=部分的にできる、3=完全にできる

上記の項目などで改善の推移をみていきますが、障害度によって全くできない項目もありますので、運動能力の改善度については GMFM-88 総合点や GMFM-66 算出スコアの推移で評価を行う予定にしております。

先進医療審査の事前照会事項に対する回答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

2024年12月11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. 「01_脳性麻痺自家臍帯血由来有核細胞研究実施計画書 20240131」、「30.特定細胞加工物概要書」および「03_ロードマップ及び概要図 先進医療 B(再生医療技術)20241017」について誤字が多いので、記載整備をお願いします。

例)調製が調整となっている個所が2文書で10か所程度あります。

【回答】修正いたしました。

2. 「01_脳性麻痺自家臍帯血由来有核細胞研究実施計画書 20240131」の特定認定再生医療等委員会指示後の修正について

大阪大学第一特定認定再生医療等委員会の指示に「・主要評価項目を運動障害の評価(粗大運動能力尺度:GMFM)のみに絞り、自家臍帯血細胞輸血実施後の6か月間の「リハビリテーション+自家臍帯血細胞輸血のGMFMスコア」と自家臍帯血細胞輸血実施前の6か月間の「リハビリテーション単独のGMFMスコア」を比較することを明確に記載すること。」とあり、「01_脳性麻痺自家臍帯血由来有核細胞研究実施計画書 20240131」の主要評価項目は修正されていました。ただし、リハビリテーションが欠けているので、追記してください。

本試験では、リハビリテーションが重要で、リハビリテーションの併用がなければ、CD45陽性細胞の有効性が発揮し得ないと考えます。

リハビリテーションに関する記載が研究計画にありません。追記をお願いします。

【回答】研究実計画書 6.3 に以下を追記しました。

「輸血実施前6か月間と輸血実施後6か月間、および臨床研究期間中においてはリハビリテーションは継続する。」

3. 説明同意文書について

本試験では、リハビリテーションが重要で、リハビリテーションの併用がなければ、CD45 陽性細胞の有効性が発揮し得ないと考えます。

リハビリテーションに関する説明がありません。追記してください。

【回答】説明同意書の【第 1 回症例検討委員会】の項目に以下を追記しました。

「臨床研究に参加できなくなった患者さんは、臨床研究期間中は、行われているリハビリテーションは継続していただきます。」

先進医療審査の事前照会事項に対する回答4

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

2024年12月11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. 予定症例数が12例、うち民間バンクが10例とありますが、高知大学での調製はステムセル研究所と同等なのでしょうか。また、手順も同じなのでしょうか。

【回答】高知大学とステムセル研究所の調製は同等です。

また、概要については、以下のとおりです。(30.特定細胞加工物概要書に記載)

1. 臍帯血を採取する(細胞調製まで4~25°C)
2. HES40を全血量の5分の1量添加し、5~10分間攪拌する
3. 遠心分離機(50G 5min)にかける、または60分間静置する
4. 白血球浮遊層を分取する
5. 遠心分離器にかける(400~500G 10min 4~20°C)
6. 白血球層から血漿を抜きとる
7. 凍害保護液を添加する(4°C)(DMSO最終濃度5~10%)
8. 凍結バッグに移す
9. ディープフリーザーでプログラム凍結した後、液体窒素下にて保管する

2. 先進医療実施届出書様式第3号「5. 被験者の適格基準及び選定方法」について
選択基準について、「HIE、PVL等の原因により脳性麻痺の診断を受けている症例」とありますが、「等の原因」というのは抽象的ではないでしょうか。臨床研究を実施された対象はHIEと記憶しております。PVLでは、必ずMRIでの所見を伴います。バックグラウンドを統一すべきと考えます。

【回答】公益財団法人日本医療機能評価機構 脳性麻痺児の実態把握に関する疫学調査プロジェクトチーム：脳性麻痺児の実態把握に関する疫学調査報告書。2018年10月によりますと、脳性麻痺(CP)のリスク因子と考えられる分娩時の疾患がある児が70.6%、新生児仮死が50.2%と最も多く、次いでPVL28.6%、HIEが18.2%と報告されています。したがって、PVLとHIEが多いことは事実であるがそれ以外の原因も考えられるため「HIE、PVL等の原因・・・」としました。先行研究(JRCTb060190039、Kikuchi et al. Brain & Dev 2022)ではMRI上は局所性脳虚血/出血像を呈する症例が大半でしたが、同じような改善効果が得られたためバックグラウンドを統一しませんでした。

3. 先進医療実施届出書様式第3号「5. 被験者の適格基準及び選定方法」「6. 治療計画」について MRI での移植前(輸血前)画像所見は、副次評価項目には含まれていますが、登録条件として(選択基準)に入っていません。また、前診察時にも MRI の実施は記載されていません。整合性の確認をお願いします。

【回答】質問2と重複しますが、MRI で PVL のような明確な異常が認められない場合もあり、登録条件には MRI 所見は入れておりません。MRI に関しては、リハビリテーションのみの前観察時(初回入院時、輸血 6 か月前)が初回の検査で、2 回目入院時(輸血 2 週間前)が 2 回目の検査です。初回入院時と 2 回目入院時でのリハビリテーションのみでの MRI 像変化の有無を観察します。その後、2 回目入院の退院日(輸血1週間後)、後観察時(輸血 6 か月と12か月)に MRI を撮影し、輸血による影響を観察します。

4. 先進医療実施届出書様式第3号「7-1. 有効性及び安全性の評価」について GMFM が主要評価項目に含まれていますが、輸血実施前 6 か月間と前診察時の意味は異なるのでしょうか。

【回答】前診察時は、血液検査や保存臍帯血由来有核細胞の検討を行うための診察であり、この時の検査により第 1 回症例検討委員会が開かれ、臨床研究の対象者になるか否か決定されます。対象者になり投与前期間(輸血実施前 6 か月間)が、輸血前として GMFM の改善度の Pre の評価となります。

5. 先進医療実施届出書様式第3号「5. 被験者の適格基準及び選定方法」について 在胎週数に関して、未熟児、低体重児も対象でしょうか？

【回答】対象になります。

6. 先進医療実施届出書様式第3号「6. 治療計画」④母親の感染症検査について 日本の公的さい帯血バンクにおいては、母親の感染症(=臍帯血の評価)には、パルボ B19 が陰性であることが含まれています。同様にされた方がよいかと存じます。もし、母子手帳のみでの検討ということであれば、臍帯血サンプルチューブからの検査も実施可能かと思われます。

【回答】私どもの 3 つの先行研究(jRCTb060190039、jRCTa060200017、jRCT060200018)では、パルボウイルス B19 の検査は行っておりませんでした。これらの臨床研究対象者は同ウイルスによると思われる胎児水腫、心筋炎などはありませんでしたし、輸血後に同ウイルスによると思われる症状も認めておりませんでした。国立感染症研究所(IDWR2015 年第 26 号)の同ウイルス感染症の説明にも、「伝染性紅斑を発症した妊娠婦から出生し、同ウイルス感染が確認された新生児でも妊娠分娩の経過が正常で、出生後の発育も正常であることが多い。さらに、生存児での先天異常は知られていない。」と記載され今回の臨床研究対象者は、溶血性貧血や免疫不全状態でもなく、輸血した臍帯血由来細胞が移植患者のように

長期間生着することはありません。以上から、今回の臨床研究も同ウイルス検査はなしとしました。

7. 先進医療実施届出書様式第3号「6. 治療計画」【無菌検査・感染症検査】について

②の細胞数が無菌検査・感染症検査に含まれた項目になっています。顆粒球を除くCD45陽性細胞数に対応した項目名にしてください。

【回答】研究実施計画書 6.12 の 4)を【無菌検査・感染症検査および細胞検査】に修正しました。

8. 先進医療実施届出書様式第3号「6. 治療計画」【無菌検査・感染症検査】について

上記7に関連して、顆粒球を除くCD45陽性細胞数の必要性はどこになるのでしょうか。また、行うとしか書かれておらず、基準値がありません。これまでの研究から、いくら以下は実施しない等の基準が設けられていません。これに関連して、研究実施計画書「4.4. これまでの研究について」の項でも、自家臍帯血細胞高投与群 $2 \times 10^7 / \text{kg}$ 以上とありますが、KurtzbergらはTNCCとCD34陽性細胞数で表現しています。

顆粒球を除くCD45陽性細胞にされた根拠をお示してください。本課題名は、有核細胞輸血になっています。

【回答】私どもの施設の検討では臍帯血由来有核細胞は約97%がCD45陽性である点、また、顆粒球もCD45陽性ですが顆粒球は分離後数時間から数日で死滅することから、顆粒球を除くCD45陽性細胞としました。

研究実施計画書 6.12 の 4)に以下を追加しました。

「細胞数は顆粒球を除くCD45陽性細胞数が 1.2×10^6 個以上かつ60%以上の生存率とする」

9. 先進医療実施届出書様式第3号「6. 治療計画」【第1回 症例検討委員会】について

「輸血基準を満たしていること」とありますが、「輸血基準」と明記されているところはどこでしょうか。文書の整合性の確認をお願いします。

【回答】臨床研究実施計画書の p8 の別紙 2 の特定細胞加工物に対する試験及び判定基準を満たすこととあります。

【第1回 症例検討委員会】

「実施責任者は、輸血基準(研究実施計画書 別紙 2「特定細胞加工物に対する試験及び判定基準」)をみたしていることを確認する。」に修正しました。

10. 先進医療実施届出書様式第3号「6. 治療計画」について

在庫検査の無菌検査というのは、臍帯血を分離凍結した際に出ている検査ではないでしょうか。つまり、自家臍帯血が無菌検査で陰性であること。なお、検査用保管検体は、クライオチューブに入っている

るのでしょうか。パッキンが入っているとしても本体とは同じような保管状態ではないので、これで無菌検査を実施しても意味がないと思われます。凍結時の無菌検査を重視すべきです。

【回答】細胞調製開始時 と 細胞調整後に凍結バッグへの充填時 の2点において、陰性であったもののみを凍結保管します。出庫検査での無菌検査は、凍結バックにつながるルートに作成したセグメント内のものを用います。凍結バッグとセグメントのなかにあるものは同じものであり、また、凍結バッグとセグメントは同じケースに入れて、液体窒素にて出庫まで保管しております。

11. 文献を添付いただいておりますが、論文自体の分類分けが明確ではありません。先進医療実施届出書様式第3号「19. 文献情報」に合わせて整理して頂けると分けやすいです。

【回答】別添資料のように整理しました。

12. 研究実施計画書「4.4. これまでの研究について」について
上述しましたが、DUKE 大学の自家臍帯血細胞の正確な細胞対象を明記してください(TNCCと思いません)。また、これらの結果や海外の Double blind randomized placebo-controlled trial (Stem Cells, 2013, 31:581-591)の結果等も正確に記載をお願いします。

【回答】研究実施計画書「4.4. これまでの研究について」を以下のように修正しました。

「・・・リハビリテーション単独群に対して自家臍帯血由来有核細胞投与併用群は有意な差は出なかったが、自家臍帯血由来有核細胞高投与群(総有核細胞数 2×10^7 個/kg 以上群)では、・・・」

投与する自家臍帯血由来有核細胞数(総数)が 2×10^7 個/kg 以上で、運動能力はリハビリテーション単独よりもより改善していると記載されています。

13. 研究実施計画書「4.4. これまでの研究について」について
最終的に何が、有効そうであるので、この治療を行うのが、明確になっていません。輸注した現象論のみになっていますので、臍帯血の特定解析項目が明らかにならない原因かと思われます。

【回答】研究実施計画書「4.4. これまでの研究について」の末尾に下記を追記しました。

「Duke 大学の Sun らは、投与する自家臍帯血由来有核細胞数(総数)が 2×10^7 個/kg 以上が有効であると報告している¹¹⁾。私どもの先行研究(jRCTb060190039)では Sun らの投与細胞数よりも体重当たりの投与数は少量であったが、運動能力の改善はリハビリテーション単独よりも改善している例が多く認められた。したがって本研究では投与細胞数に関して症例数をふやして検討していく予定である。」

14. 研究実施計画書「6.3. 主要評価項目」について

記載内容をもう少し分かりやすく表現できますでしょうか。比較して何を見たいのかを説明してください。

【回答】

研究実施計画書「6.3. 主要評価項目」について、以下のように訂正しました。

運動障害(粗大運動能力尺度:GMFM、GMFM-88 総合点および GMFM-66 算出スコア)の輸血前 6 か月間の変化(スコアの差)と輸血実施後 6 か月間の変化(スコアの差)を比較する。

* 輸血実施前 6 か月間とは、1 回目入院時(前観察期間の初回検査)から 2 回目入院時(前観察期間の最終検査)の期間をいい、輸血実施後 6 か月間とは、2 回目入院時(前観察期間の最終検査)と輸血 6 か月後の期間をいう。

* 輸血実施前 6 か月間と輸血実施後 6 か月間、および臨床研究期間中においてはリハビリテーションは継続する。

15. 研究実施計画書「6.4. 副次評価項目」について

「主要評価項目でのスコア変化と顆粒球を除く CD45 陽性細胞数との関連性を評価する」とありますが、引用されたデータまたは論文を示して下さい。

【回答】前述しましたように、私どもの施設の検討では有核細胞の約 97%が CD45 陽性であることから、「主要評価項目でのスコア変化と顆粒球を除く CD45 陽性細胞数との関連性を評価する」としました。13.の回答にて前述したとおり、顆粒球を除く CD45 陽性細胞数との関連性について検討したいと考えております。

引用論文

研究実施計画書 21. 参考文献 11)

先進医療実施届出書

19. 文献情報

先進医療の内容を論述した論文 4、先進医療の有効性及び安全性を評価した原著論文 4

Sun JM, Song AW, Case L, Mikati MA, Gustafson KE, Simmons R, Goldstein R, Petry J, McLaughlin C, Waters-Pick B, Chen LW, Wease S, Blackwell B, Worley G, Troy J, Kurtzberg J. Effect of autologous cord blood infusion on motor function and brain connectivity in young children with cerebral palsy: A randomized, placebo-controlled trial. Stem Cell Transl Med 6: 2071-2078, 2017

16. 廃棄ポリシーはあるのでしょうか？（例えば、感染症陽性の場合、7 年間保管して使用しない場合、同意撤回の場合等の場合は廃棄をさせていただきます 等）

【回答】当院に保管される試料、輸血されなかった特定細胞加工物は本研究終了後 10 年まで保管したのち、当院で規定する「院内感染防止マニュアル（XVII 医療廃棄物の取扱い）」に基づき安全に廃棄します。

先進医療審査の事前照会事項に対する回答5

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1月9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. 主要評価項目の運動障害スコアについては、GMFM-88 総合点と GMFM-66 算出スコアの両方の尺度で評価すると回答されていますが、これは主要評価項目として 2 つの指標で有効性を評価する計画とされているのでしょうか。

先行研究(Brain & Development 44; 681-689, 2022)で観測された GMFM-66 算出スコアを基に目標症例数が設定されていますので、あくまで主要評価項目は GMFM-66 算出スコアの集団における変化を評価し、GMFM-88 総合点は個々の症例毎の改善度を評価するための副次評価項目と考えているのでしょうか。

【回答】

GMFM-88 総合点は本邦の実臨床及び臨床研究においても広く一般的に用いられている指標でございます。また、各項目において個別にスコアの推移を評価できる尺度でございます。ただ、海外の論文におきましては 6 か月後の評価しかなく、それ以上の期間での評価も含め、報告数がまだ足りない指標であると考えております。

一方 GMFM-66 算出スコアは Duke 大学をはじめ海外では広く用いられており、年齢や障害度別の評価を求めることが可能な指標でございます。ただ、本邦においては当該指標を用いた報告が少なく、こちらも本邦において症例数の積み重ねが必要な指標であると考えております。

GMFM-88 総合点の評価においては、主に個々のスコアの変化を観察し、GMFM-66 算出スコアの評価においては、算出スコアの平均値等での要約により集団でのスコアの変化を評価します。

今回は、粗大運動能力を評価する尺度として、GMFM-88 総合点を主要評価項目として、GMFM-66 算出スコアは副評価項目といたします。

2. 有効性に関して日本人小児データがないため、閾値を設定しないと回答されていますが、本試験と若干異なるものの研究者らが実施された先行研究(jRCTb060190039, jRCTa060200018)から、本技術に対する臨床的な最小効果量として閾値を設定し比較することはできないのでしょうか。もし、できないのであれば、その理由について説明してください。

【回答】

私どもの先行研究である自家臍帯血由来細胞輸血 6 例における GMFM-88 総合点と GMFM-66 算出スコアにつきまして、輸血前の当該スコアと比すと、GMFM-88 総合点は、輸血 6 か月後は平均 4.33 (Range:-1 - 8)ポイント上昇、輸血 12 か月後は平均 8.0 (Range:1 - 11)ポイント上昇が認められました。GMFM-66 算出スコアは、輸血 6 か月後は平均 4.66 (Range:0.82 - 11.29)ポイント上昇、輸血 12 か月後は平均 6.68 (Range:1.53 - 13.30)ポイント上昇が認められました。また、同胞臍帯血由来細胞輸血 5 例における GMFM-88 総合点と GMFM-66 算出スコアにつきましては、輸血前の当該スコアと比すと、GMFM-88 総合点は、輸血 6 か月後は平均 6.8 (Range:4 - 9)ポイント上昇、輸血 12 か月後は平均 10.0 (Range:4 - 15)ポイント上昇が認められました。GMFM-66 算出スコアは、輸血 6 か月後は平均 5.45 (Range:2.18 - 13.24)ポイント上昇、輸血 12 か月後は平均 7.462 (Range:2.71 - 13.24)ポイント上昇が認められました。

しかし、症例数が少ないこと、障害度の相違等により個々でばらつきが大きいこと等により、私どもの先行研究結果から臨床的な最小効果量(閾値)を設定することは難しいと考えます。

3. 本試験は 12 例と少数であり、かつバラツキが大きいことが想定されますが、最終的にどのような結果が得られたら本医療技術の治療効果が確認されたと判断するのかの規準など検討されていれば説明してください

【回答】

上記質問 2 で回答しましたように、症例数の少ない現段階では閾値による治療効果の判断規準を設定することは難しいと考えます。既存研究結果を参考にしつつ、本研究において閾値についても検討し、最終的に閾値による治療効果の判断規準を示したいと考えております。

以上

先進医療 B 実施計画等評価表 (番号 B146)

評価委員 主担当： 松山
副担当： 掛江 副担当： 飛田

先進医療の名称	脳性麻痺に対する自家臍帯血由来有核細胞輸血
申請医療機関	高知大学医学部附属病院
医療技術の概要	<p>脳性麻痺は、分娩 1000 例に対して 2 例発症するといわれている。治療法に関しては特異的なものはないが、リハビリテーションが広く行われている。リハビリテーションは運動機能維持を目的としており、運動機能の改善には限界がある。その他としてボツリヌス療法やバクロフェン髄注療法がある。ボツリヌス療法の効果が持続するのは数か月で、継続した治療が必要であり、バクロフェン髄注療法については、機器を埋め込み薬剤の細やかな調節が必要である。機能低下を予防するために、侵襲的治療を必要とする現状がある。</p> <p>研究者らは、2017 年から、臨床研究「小児脳性麻痺など脳障害に対する自家臍帯血単核球細胞輸血—細胞バンクで保管されている自家臍帯血単核球細胞を用いた輸血の安全性研究—」を行った。輸血した 6 例全例で重篤な有害事象は認められず安全性に問題はなかった。運動改善効果が観察されていること、運動効果改善の良い例では言語能力の改善も観察されたこと、さらにこの運動改善効果が観察期間の 3 年間維持されることを報告した。</p> <p>本研究では、脳性麻痺に対して自家臍帯血由来有核細胞輸血の有効性を明らかにするため運動障害を輸血実施前 6 か月間と輸血実施後 6 か月間の変化（スコアの差）で評価することである。副次的に、運動障害、発達障害、頭部 MRI 画像について輸血実施前後で比較を行い、前述との顆粒球を除く CD45 陽性細胞数との相関について検討する。さらに検討可能な症例で、頭部 MRI 画像において DTI 解析を加えることで脳内での変化の検討を行う。また安全性の検討も副次的に行う。</p> <p>○主要評価項目： 運動障害（粗大運動能力尺度：GMFM）の輸血実施前 6 か月間（1 回目入院時（前観察期間の初回検査）と 2 回目入院時（前観察期間の最終検査））の変化（スコアの差）と輸血実施後 6 か月間（2 回目入院時（前観察期間の最終検査））と輸血 6 か月後の変化（スコアの差）を比較する。</p> <p>○副次評価項目： ・有効性評価：輸血実施前（2 回目入院時（前観察期間の最終</p>

検査))と輸血実施後(輸血1週間後、6、12か月後)の変化(スコアの差)を比較する。GMFM、発達遅滞・知的障害(5歳未満:新版K式発達検査(2020年版)、原則5歳以上:WISC-IV知能検査(不能の場合は新版K式発達検査(2020年版)))及び頭部MRI画像(但し、金属の埋め込み等の理由でMRI撮像ができない症例のみCT画像を代用する)の変化を比較する。

前述3項目、主要評価項目でのスコア変化(スコアの差)と顆粒球を除くCD45陽性細胞数との関連性を評価する。

・安全性評価:有害事象の有無、有害事象の種類、出現頻度及び時期

○予定試験期間:先進医療告示適用日~2038年5月31日

○目標症例数:12例

【実施体制の評価】 評価者： 松山

1. 実施責任医師等の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
2. 実施医療機関の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
3. 医療技術の有用性等	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。） 先行臨床研究の結果から、GMFCS Level V および IV 症例を除外いただき、医療技術の有用性等についても適と判断しました。	
実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）	

【倫理的観点からの評価】 評価者： 掛江

4. 同意に係る手続き、同意文書	適 ・ <input checked="" type="checkbox"/> 不適
5. 補償内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。） 同意に係る手続き、ならびに同意文書について、指摘いたしました事項については概ね修正をいただきましたが、臍帯血の採取・保管についての説明文書において、臨床研究の説明文書と同じ説明となっていて、臍帯血の採取・保管についての説明が不足している箇所が未だ見受けられるため、不適といたしました。	
実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。） 臍帯血の採取・保管についての説明文書において、以下の指摘事項について適切に修正されれば適としてよいと考えます。 1) 説明文書の小見出しで「本研究」としている箇所について、「臍帯血の採取・保管および臨床研究」とし、説明文書においても、臍帯血の採取・保管についての説明と臨床研究の説明の双方を不足なく行うこと 2) 指摘事項の回答「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。」の内容を説明文書にも記載するよう求めたことに対して、この文章がそのまま説明文書に追記されているが、これは具体的な説明に修正すること。 3) 「同意署」などの誤植を修正すること。	

【試験実施計画書等の評価】 評価者： 飛田

6. 期待される適応症、効能及び効果	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
7. 予測される安全性情報	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
8. 被験者の適格基準及び選定方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
9. 治療計画の内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
10. 有効性及び安全性の評価方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適

1 1. モニタリング体制及び実施方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
1 2. 被験者等に対して重大な事態が生じた場合の 対処方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
1 3. 試験に係る記録の取扱い及び管理・保存方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
1 4. 患者負担の内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
1 5. 起こりうる利害の衝突及び研究者等の関連 組織との関わり	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
1 6. 個人情報保護の方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
<p>コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）</p> <p>今回、対象とする疾患及び重症度を絞ることで、有効性評価に対するバラツキの懸念は多少なりとも払拭されました。しかし、12例という少数例での検討であることから、研究者らが回答されているように、本研究において、次相への試験に繋げる有効性の閾値や期待される適応範囲に関する情報については、適切に ARO のサポートを受けて収集していくことが重要と考えます。</p> <p>実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）</p>	

【1～16の総評】

総合評価	適	<input checked="" type="checkbox"/> 条件付き適	継続審議	不適
予定症例数	12例		予定試験期間	先進医療告示適用日～ 2038年5月31日
<p>実施条件：下記コメントを参照のこと。</p> <p>「4. 同意に係る手続き、同意文書」にて指摘された点の修正を確認させていただくことを条件に適としました。</p> <p>コメント欄（不適とした場合は、その理由を必ず記載ください。） （修正すれば適となる場合は、修正内容を記載ください。）</p> <p>指摘後修正が、計画書や説明同意文書の他部位に影響を与えていても、十分な修正がなされていない箇所がまだ存在している。また、誤字も散見される。審議において、本質的な点に労力を割けるように、申請までに十分に練られた研究計画としていただきたい。</p>				

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

困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合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が。

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となります。」

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考えます。また20頁の表の下の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163万円となります。」

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

表の下の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。」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となります。」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となります。」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か、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・住所を切り離れ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、研究から切り離れた記載にしました。

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えます。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。」の記載個所を修正しました。

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するのは理由としてよくわかりません。臍帯血が本来子どものものであると考えるので、お母さんのみならず子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いなくても、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。父親もしくは子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子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えます。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考えるからです。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

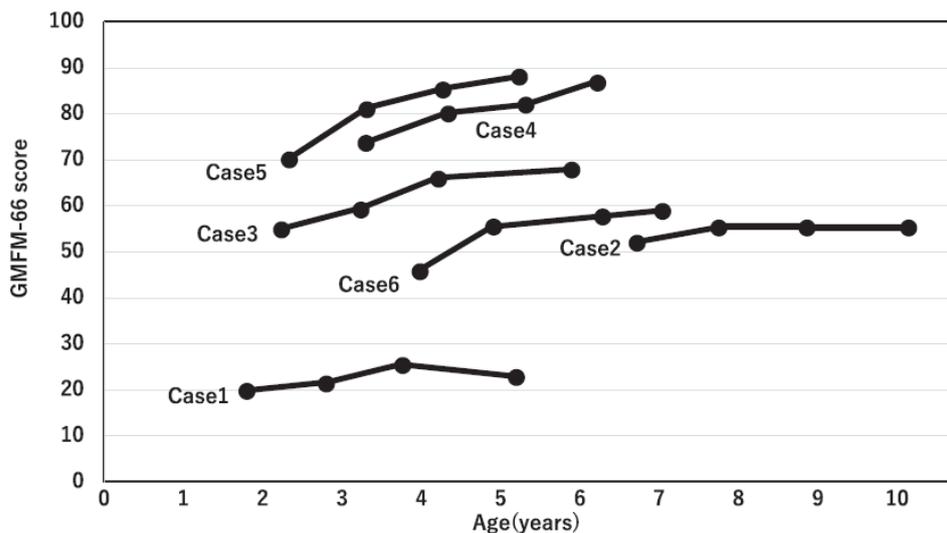
Cases at entry.

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.

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ーしております)

【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

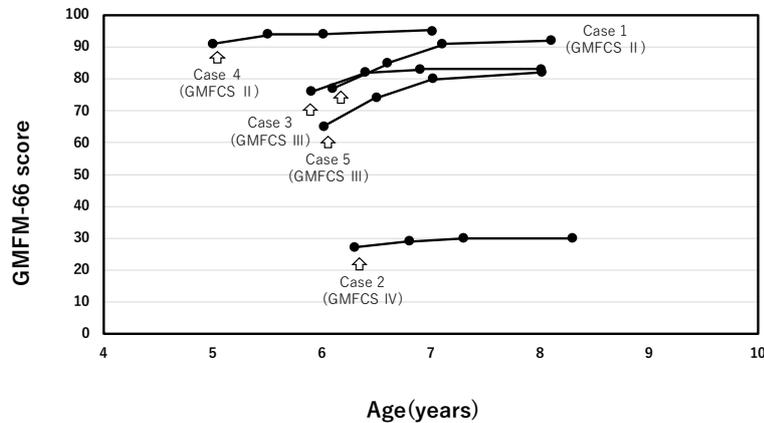
Level I：制限なしに歩く

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、アテトーゼ型、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

脳性麻痺に対する自家臍帯血由来有核細胞輸血

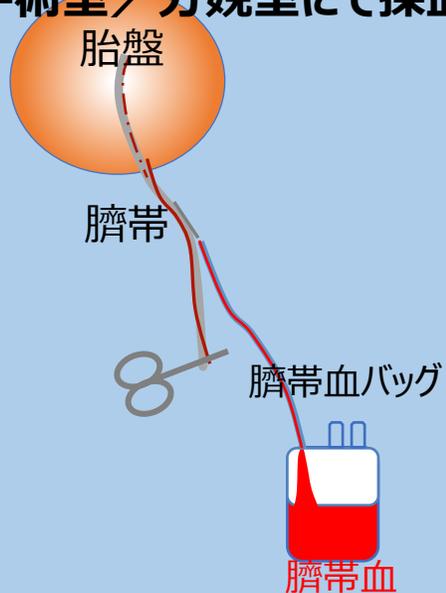
第173回先進医療技術審査部会
令和7年3月13日

資料2-4

適応疾患 脳性麻痺

保管登録 (高知大学医学部附属病院)

①手術室／分娩室にて採血



②CPCにて細胞調製



③液体窒素下で保管



ステムセル社で保管

症例登録

④患児へ輸血



保険収載までのロードマップ

先進医療技術名：自家臍帯血由来有核細胞輸血

先進医療での適応疾患：脳性麻痺

先行臨床研究

【小児脳性麻痺など脳障害に対する自家臍帯血単核球細胞輸血】(jRCTb060190039)

- 試験デザイン：単群無対照オープン試験
- 期間：2016年12月～2021年6月
- 被験者数：6症例
- 結果の概要：有害事象は認めず、粗大運動能力尺度(GMFM)では全例4ポイント以上上昇し、4例はリハビリ単独の平均値を超える改善が得られた。効果は3年間維持されていた。

【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)

試験デザイン：単群無対照オープン試験

- 期間：2020年9月～2024年9月
- 被験者数：5症例(現在までに4症例)
- 結果の概要：5例中1例で投与後一過性に蕁麻疹が認められたがそれ以外の有害事象は認めていない。約1年の観察だが、4例全例でリハビリ単独の平均値を超える改善が得られた。

選択基準：1歳以上7歳未満の脳性麻痺

除外基準：以下の基準に1つでも抵触する場合は除外とする。

- 1) 遺伝子疾患が確認された症例
- 2) 悪性腫瘍が確認された症例(ただし、頭蓋内腫瘍は、悪性良性問わず除外)
- 3) ステロイド・アルブミン製剤にアレルギー反応のある症例
- 4) 研究対象者または母親で感染症(B型肝炎、C型肝炎、HIV、HTLV-1、梅毒)が確認された症例
- 5) 特定細胞加工物の無菌検査(好気性菌、嫌気性菌、真菌)で陽性が認められた症例
- 6) 医師が不適格と判断した症例(コントロールされていないてんかん、免疫不全、肝臓・腎臓障害を含む)
- 7) 同意の得られない症例

予想される有害事象：特になし

先進医療B

【脳性麻痺に対する自家臍帯血由来有核細胞輸血】

- 試験デザイン：単群非対照オープン試験
- 症例登録期間：5年
- 被験者数：12症例
- 対象：1歳以上7歳未満の脳性麻痺
- 主要評価項目：運動障害を輸血前後で評価
 - 運動障害(粗大運動能力尺度：GMFM)の輸血前6か月間と輸血後6か月間の変化(スコアの差)
- 副次評価項目：
 - 運動障害(GMFM)及び発達遅滞・知的障害(新版K式発達指数またはWISC-IV知能検査)のスコア変化
 - 頭部MRI画像の変化
 - DTI解析可能な症例は、左右の皮質脊髄路において神経(主には大脳脚、内包後脚)の比較をすることで変化を評価する
 - 運動障害(GMFM)
 - 発達遅滞・知的障害及び頭部MRI画像の変化とCD45陽性細胞数(顆粒球を除く)との関連性
 - 有害事象の有無、有害事象の種類、出現頻度・時期

欧米での現状

薬事承認：米国(無) 欧州(無)

ガイドライン記載：(無)

進行中の臨床試験(有)

→概要：第2相ランダム化二重盲検クロスオーバー試験で、 2×10^7 の7乗個/kg以上投与群で優位にGMFMが改善した。
(Stem Cell Transl Med 2017;6; 2071-78)

次相研究

前相の結果により
検証的な先進医療
または臨床試験を
実施

保険
収載

自家臍帯血由来
有核細胞輸血

先進医療を実施可能とする保険医療機関の要件として考えられるもの

先進医療名及び適応症：脳性麻痺に対する自家臍帯血由来有核細胞輸血 脳性麻痺	
I. 実施責任医師の要件	
診療科	<input type="checkbox"/> (小児科) ・不要
資格	<input type="checkbox"/> (日本専門医機構認定小児科専門医 [国内専門医]) ・不要
当該診療科の経験年数	<input type="checkbox"/> (3) 年以上 ・不要
当該技術の経験年数	要 () 年以上 ・ <input type="checkbox"/> 不要
当該技術の経験症例数 注1)	実施者 [術者] として (1) 例以上 ・ 不要 [それに加え、助手又は術者として () 例以上 ・ <input type="checkbox"/> 不要]
その他 (上記以外の要件)	
II. 医療機関の要件	
診療科	<input type="checkbox"/> (小児科) ・ 不要
実施診療科の医師数 注2)	<input type="checkbox"/> ・ 不要 具体的内容： 経験年数5年以上の小児科医師が2名以上
他診療科の医師数 注2)	要 ・ <input type="checkbox"/> 不要 具体的内容：
その他医療従事者の配置 (薬剤師、臨床工学技士等)	<input type="checkbox"/> (産婦人科医師、放射線科医師、臨床心理士、 理学療法士、臨床検査技師) ・ 不要
病床数	<input type="checkbox"/> (200 床以上) ・ 不要
看護配置	<input type="checkbox"/> (7対1看護以上) ・ 不要
当直体制	<input type="checkbox"/> (小児科医 (オンコールを含む)) ・ 不要
緊急手術の実施体制	要 ・ <input type="checkbox"/> 不要
院内検査 (24時間実施体制)	<input type="checkbox"/> ・ 不要
他の医療機関との連携体制 (患者容態急変時等)	要 ・ <input type="checkbox"/> 不要 連携の具体的内容：自施設で対応不可の場合は要
医療機器の保守管理体制	<input type="checkbox"/> ・ 不要
倫理委員会による審査体制	審査開催の条件： <i>(再生医療等安全確保法及び臨床研究法に基づく研究においては、本項の記載は不要)</i>
医療安全管理委員会の設置	<input type="checkbox"/> ・ 不要
医療機関としての当該技術の実施症例数	<input type="checkbox"/> (1 症例以上) ・ 不要
その他 (上記以外の要件、例；遺伝カウンセリングの実施体制が必要 等)	
III. その他の要件	
頻回の実績報告	要 (月間又は 症例までは、毎月報告) ・ <input type="checkbox"/> 不要
その他 (上記以外の要件)	

注1) 当該技術の経験症例数について、実施者 [術者] としての経験症例を求める場合には、「実施者 [術者] として () 例以上 ・ 不要」の欄に記載すること。

注2) 医師の資格 (学会専門医等)、経験年数、当該技術の経験年数及び当該技術の経験症例数の観点を含

む。例えば、「経験年数〇年以上の△科医師が□名以上」。なお、医師には歯科医師も含まれる。

【別添 1】「脳性麻痺に対する自家臍帯血由来有核細胞輸血」の申請医療機関等
(申請書類より抜粋)

1. 申請医療機関

- ・高知大学医学部附属病院

2. 協力医療機関

- ・なし

3. 予定協力医療機関

- ・なし

【別添2】「脳性麻痺に対する自家臍帯血由来有核細胞輸血」の期待される適応症、効能及び効果（申請書類より抜粋）

3. 期待される適応症、効能及び効果

適応症：脳性麻痺

効能・効果：保存自家臍帯血由来有核細胞輸血によるリハビリテーション単独以上の運動能力の改善

【別添3】「脳性麻痺に対する自家臍帯血由来有核細胞輸血」の被験者の適格基準及び選定方法（申請書類より抜粋）

5. 被験者の適格基準及び選定方法

（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～Ⅲ。なおⅠの場合は四肢麻痺や対麻痺を伴うこと
- 2) 親権者からの同意が得られていること
- 3)

（除外基準）

- 1) 遺伝子疾患が研究対象者で確認された症例
- 2) 悪性腫瘍が確認された症例。但し、頭蓋内腫瘍は悪性良性問わず除外とする。
- 3) ステロイド・ヒトアルブミン製剤にアレルギー反応のある症例
- 4) 肝臓や腎臓に障害のある症例
- 5) 免疫不全の診断を受けている症例
- 6) 臨床的にコントロールされていないてんかん
- 7) 研究対象者の感染症（HBs抗原（CLEIA）、HCV抗体（CLEIA）、HTLV-1抗体（CLEIA）、HIV-1/2抗体（CLEIA）、梅毒血清反応（LA））が1つでも陽性と確認された症例
- 8) 神経ベーチェット病の症例
- 9) 母親の感染症（HBs抗原（CLEIA）、HCV抗体（CLEIA）、HTLV-1抗体（CLEIA）、HIV-1/2抗体（CLEIA）、CMV-IgM抗体（CLIA）、梅毒血清反応（LA））が1つでも陽性と確認された症例
- 10) 出庫検査の無菌検査（好気性菌、嫌気性菌、真菌）で陽性が認められた症例
- 11) 医師が不適格と判断した症例
- 12) 親権者からの同意が得られない症例

本研究は、研究対象者が1歳～7歳未満であるため研究対象者本人への説明とともに代諾者へも同意説明を実施し、同意を得ることが必要になる。なお、代諾者は、研究対象者の家族構成等を勘案して、研究対象者の意思及び利益を代弁できると考えられる者を選択することを基本とし、親権者とする。その際、研究対象者が小児であるため、代諾者（親権者）の少なくとも1名の同意を必要とする。

【別添 4】「脳性麻痺に対する自家臍帯血由来有核細胞輸血」の有効性及び安全性の評価（申請書類より抜粋）

7-1. 有効性及び安全性の評価

主要評価項目

輸血実施前後での運動障害（粗大運動能力尺度：GMFM-88 総合点および下位項目）の個人内推移を評価する。

- ・輸血実施前 6 か月間の変化（スコアの差）と輸血実施後 6 か月間の変化（スコアの差）を比較する。
 - *輸血実施前 6 か月間とは、1 回目入院時（前観察期間の初回検査）から 2 回目入院時（前観察期間の最終検査）の期間をいい、輸血実施後 6 か月間とは、2 回目入院時（前観察期間の最終検査）と輸血 6 か月後の期間をいう。
 - *輸血実施前 6 か月間と輸血実施後 6 か月間、および臨床研究期間中においてはリハビリテーションは継続する。

副次評価項目

有効性評価：輸血実施前（2 回目入院時（前観察期間の最終検査））と輸血実施後（輸血 1 週間後、6、12 か月後）の GMFM-88 および GMFM-66 の変化（スコア差の比較及び経時的変化）を比較する。発達遅滞・知的障害（5 歳未満:新版 K 式発達検査（2020 年版）、原則 5 歳以上:WISC-IV 知能検査（不能の場合は新版 K 式発達検査（2020 年版）））及び頭部 MRI 画像（但し、金属の埋め込み等の理由で MRI 撮像ができない症例のみ CT 画像を代用する）の変化を比較する。

前述項目、主要評価項目でのスコア変化（スコアの差）と顆粒球を除く CD45 陽性細胞数との関連性を評価する。

探索的項目：治療効果基準としての閾値について検討を行う。

安全性評価：有害事象の有無、有害事象の種類、出現頻度及び時期

主要評価項目の解析

粗大運動能力尺度(GMFM-88)の総合点および下位項目の、輸血実施前 6 か月間（1 回目入院時（前観察期間の初回検査））と 2 回目入院時（前観察期間の最終検査）の個人内推移と、輸血実施後 6 か月間（2 回目入院時（前観察期間の最終検査））と輸血 6 か月後）における個人内推移を記述する。必要に応じ、個人内推移および全体での要約統計量を算出し、対応のある t 検定にて評価する。

副次評価項目の解析

- 1) GMFM-66 算出スコアの輸血実施前（2 回目入院時（前観察期間の最終検査））、輸血実施後（輸血 1 週間、6,12 か月後）における各時点の値および変化（スコアの差）を記述し、対応のある t 検定にて評価する。

GMFM-88 総合点および下位項目の、輸血前（2 回目入院時（前観察期間の最終検査））、輸血後（輸血 1 週間、6,12 か月後）における個人内推移を記述する。必要に応じ、個人内推移および全体での要約統計量を算出し、対応のある t 検定にて評価する。

- 2) 発達遅滞・知的障害（5 歳未満:新版 K 式発達検査（2020 年版）、5 歳以上:WISC-IV 知能検査

(不能の場合は新版 K 式発達検査 (2020 年版)) 及び運動障害(粗大運動能力尺度スコア) について、各々輸血実施前 (2 回目入院時 (前観察期間の最終検査))、輸血後 (輸血 1 週間、6,12 か月後) における変化 (スコアの差) を記述し、対応のある t 検定にて評価する。

- 3) 頭部 MRI 画像 (T1 強調画像、3D T2 強調画像、FLAIR 画像、拡散強調画像、拡散テンソル画像(DTI)) について、輸血前 (2 回目入院時 (前観察期間の最終検査))、輸血後 (輸血 1 週間、6,12 か月後) における変化を比較・評価する。但し、MRI 撮像ができない場合は CT 画像で行う。DTI 解析可能な症例においては、左右の皮質脊髄路において大脳脚、内包後脚等を比較する。(MRI 検査: 3T SIGNA™ Architect (GE ヘルスケア社) で撮像を行い、ziostation (AMIN 社) MR トラクトグラフィーを用いて皮質脊髄路の描出、解析 (分数異方性、平均拡散率、軸方向拡散率) を行う。皮質脊髄路の描出が困難な場合や MRI 撮像が困難な症例は、CT 画像で行う。(皮質脊髄路の評価は除く)
必要に応じて、Fisher の正確確率検定等にて評価を行う。
- 4) GMFM の変化(主要評価項目及び副次評価項目 (1))、発達遅滞・知的障害の変化(スコアの差)、頭部 MRI 画像の変化と、輸血前の顆粒球を除く CD45 陽性細胞数との相関について探索する。必要に応じて、相関係数の検定にて評価を行う。
- 5) GMFM-66 および GMFM-88 について、治療効果基準としての閾値について探索的に検討する。
- 6) 有害事象の有無、有害事象の種類、出現頻度及び時期について、記述統計する。

なお、(1)~(4)の検定においては、事前の検出力の設定を行わず、報告された全ての P 値については、多重比較のための調整は行わないこととする。

また GMFM-88 においては、個々の年齢や障害度による改善度 (スコアの差) の上昇度の意味づけの違いを考慮するため、GMFM-88 の総合点および下位 5 領域のスコア (臥位と寝返り、座位、四つ這いと膝立ち、立位、歩行・走行とジャンピング) 等、各スコアについて個々それぞれのスコアを記述し検討を行う。

【別添5】「脳性麻痺に対する自家臍帯血由来有核細胞輸血」の予定の試験期間及び症例数（申請書類より抜粋）

7-2. 予定の試験期間及び症例数

予定試験期間：

<保管登録期間>

先進医療告示適用日～2028年8月31日（5年間見込み）

<症例登録期間>

先進医療告示適用日～2036年3月31日

<研究期間>

先進医療告示適用日～2038年5月31日（総括報告書の概要をjRCTに公表した日）

予定症例数：12例（うち民間バンク(株式会社ステムセル研究所)から症例登録されるもの10例予定）

既の実績のある症例数：6例

①有効性が認められた事例

区分	病名	入院期間	転帰	治療経過
整理番号1	脳性麻痺	(自) 2017年7月31日 (至) 2017年8月26日	著明な改善	2017年8月16日に自家臍帯血細胞を輸血した。有害事象はなく、運動障害(GMFCS)レベルIIIで右痙性片麻痺があり自力歩行不能であった。輸血後3年経過後は自力歩行と走行が可能となった。リハビリ単独以上の運動面の改善がえられた。
年齢2.3歳 性別 男・女				
整理番号2	脳性麻痺	(自) 2017年11月20日 (至) 2017年12月16日	著明な改善	2017年12月5日に自臍帯血細胞を輸血した。有害事象はなく、GMFCSレベルIで左痙性片麻痺があった。輸血後3年経過後は左手で物が把握でき、自転車に乗れるようになった。リハビリ単独以上の運動面の改善がえられた。
年齢2.2歳 性別 男・女				
整理番号3	脳性麻痺	(自) 2018年4月2日 (至) 2018年4月27日	著明な改善	2018年4月17日に自家臍帯血細胞を輸血した。有害事象はなく、GMFCSレベルIVで失調性麻痺があった。輸血後3年経過後は自力歩行と走行が可能となった。リハビリ単独以上の運動面の改善がえられた。
年齢4.0歳 性別 男・女				

他1例（6.7歳 男 脳性麻痺 2017年6月6日に自家臍帯血細胞を輸血した。入院期間は、2017年5月22日から同年6月17日である。有害事象はなく、GMFCSレベルIIIで痙性両麻痺があった。短時間だが立位が可能になり、両膝立ちが可能になった。リハビリ単独以上の運動面の改善がえられた。

②有効性が認められなかった事例、安全上の問題が発生した事例

区分	病名	入院期間	転帰	治療経過
整理番号 1	脳性麻痺	(自) 2017 年 2 月 27 日 (至) 2017 年 3 月 24 日	軽 度 改善	2017 年 3 月 14 日に自家臍帯血細胞を輸血した。有害事象はなく、GMFCS レベル V で痙性四肢麻痺があった。輸血後 3 年経過後は歩行器で移動は可能になったがリハビリ単独同等の運動面の改善であった。
年齢 1.7 歳 性別 男・女				
整理番号 2	脳性麻痺	(自) 2017 年 10 月 2 日 (至) 2017 年 10 月 28 日	軽 度 改善	2017 年 10 月 17 日に自家臍帯血細胞を輸血した。有害事象はなく、GMFCS レベル I で痙性片麻痺があった。輸血後 3 年経過後は自力で歩行や走行は可能だがリハビリ単独同等の運動面の改善であった。
年齢 3.2 歳 性別 男・女				

予定試験期間及び予定症例数の設定根拠：

予定試験期間

jRCT 公表日（厚生労働大臣受理日）以降に高知大学医学部附属病院で出産する妊婦において出生児に脳性麻痺が予測される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の保管登録を行う。選択基準は、1 歳以上 7 歳未満のため、jRCT 公表日（厚生労働大臣受理日）～2028 年 8 月 31 日の保管登録期間に登録した児が 7 歳になる前日までに臍帯血由来有核細胞輸血を行い、輸血後 12 か月の後観察後、総括報告書の概要を作成すること等を勘案し最大 9 年の試験期間とした。

予定症例数

12 例（うち民間バンク(株式会社ステムセル研究所)から症例登録されるもの 10 例予定)

症例数の設定根拠

臍帯血由来有核細胞は、自家臍帯血を HES 法で細胞調製し、有核細胞(単核球含む)を分離したものである。小児の脳性麻痺は、1000 人中、約 2 人の頻度で認められること、自家臍帯血細胞が保管されている症例が適応となることとして、研究対象者（再生医療等を受ける者、本研究では自身の臍帯血細胞を輸血する患儿）は 12 人とした。高知大学医学部附属病院での分娩数は、2021 年度を参考に全体で 272 例であった。脳性麻痺の発生頻度を出生の 0.2%と推定すると年間約 0.5 人となるため、研究期間内に 2 人程度の脳性麻痺児の発生を見込んだ。株式会社ステムセル研究所における自家臍帯血を保管した者の CP 発生数を「脳性麻痺児の実態把握に関する疫学調査報告書」の体重階層別の CP 発生率を参考に予測したところ、2019～2021 年の 3 年間（20,827 人）で 20.7 人となり、年間約 7 名である。実際には、採取しても細胞数が基準に満たない、細菌検査で陽性となるケースがあるため、採取後の脱落率を 10%と仮定しても、年間約 6 名となる。したがって、研究期間に 10 例の症例登録は可能と考えている。

自家臍帯血細胞を用いて輸血を行った先行研究 (jRCTb060190039) 20) の結果データでは、6 か月後の GMFM-88 総合点の改善度 (輸血前後の点数差) は平均 4.33 点、標準偏差 3.33 であった。本研究の症例数 12 例での検出力を、両側有意水準 5%にて対応のある t 検定を想定すると、検出力は 98.3% であった。海外での報告 24) では、6 か月後の同平均は 3.85 点であり、この点数差を想定すると、検出力は 95.6% であった。なお、リハビリテーション単独における運動能力の改善度は、約 7 歳まで同程度に (同じ傾きで直線的に) 改善することが報告されている 26) ことより、「リハビリテーション単独による輸血前 6 か月間の改善度」と「リハビリテーション+臍帯血細胞輸血による輸血後 6 か月間の改善度」の差をとればリハビリテーション単独の改善度は相殺され、先行研究の結果と同様の数値が得られると想定される。ただし前 6 か月間での上振れの可能性と、点数差のばらつきが大きくなる可能性を鑑み検出力をいくつか試算すると、差の平均 3.3 点、標準偏差 3.6 で検出力 82.4%、差の平均 3.2 点、標準偏差 3.6 で検出力 80.0% であった。従って、差の平均が 3.2 点となっても、本研究の目標症例数 12 名で、GMFM-88 総合点の改善を十分な検出力で評価することが可能と考えた。

また、同先行研究 20) の 6 か月後の GMFM-66 算出スコアの改善度 (輸血前後のスコア差) を見ると、平均 4.66 点、標準偏差 5.0 であった。症例数 12 例での検出力を同様に算出すると 83.6% となり、GMFM-66 算出スコアの改善も十分な検出力で評価することが可能と考える。

【別添6】「脳性麻痺に対する自家臍帯血由来有核細胞輸血」の治療計画（申請書類より抜粋）

6. 治療計画

【前診察時】

およそ初回入院6週間前まで

研究対象者等の同意取得後、研究担当医師は選択基準の1)を満した研究対象者について、選択基準2)及び除外基準1)～11)の確認を行う。

- ① 研究対象者の適格性の確認：診察及び臍帯血関連情報及び②～④により確認を行う。
- ② HLA検査：同意説明及び同意取得後、患児の口腔粘膜で採取を行う。HLA検査の結果はいずれの場合も担当医師より電話連絡及び結果のコピーを送付する。
- ③ 自家臍帯血細胞を民間バンクに保管している場合、情報提供を民間バンクに依頼し、民間バンクにて自家臍帯血細胞のHLA検査を行う。
- ④ 研究対象者の感染症検査及び母親の感染症検査：HBs抗原（CLEIA）、HCV抗体（CLEIA）、HTLV-1抗体（CLEIA）、HIV-1/2抗体（CLEIA）、CMV-IgM抗体（CLIA）（母親のみ実施）、梅毒血清反応（LA）を行う。
- ⑤ 「特定細胞加工物に対する試験及び判定基準」に従い「前診察」の項目に合致していることを確認後、細胞バンクに検査用保管検体引渡請求を行う。

【無菌検査・感染症検査および細胞検査】

細胞調製実務者は除外基準9)の確認および検査用保管検体入手後、「特定細胞加工物に対する試験及び判断基準」に従い出庫検査を行う。

- ① 無菌検査（好気性菌、嫌気性菌、真菌）を行う。

本研究の承認の以前に保管された特定細胞加工物の無菌性の評価については、当該細胞培養加工施設が都度の変更・改善を行い今日に至っており、必ずしも改善後の環境レベルで作業が行われているわけではないことを勘案する必要がある。したがって、採取当時の当該細胞培養加工施設の衛生管理の記録を参照し、リスクを総合的に把握する。

- ② 細胞検査（顆粒球を除くCD45陽性細胞数、顆粒球を除くCD45陽性細胞生存率）を行う。細胞数は顆粒球を除くCD45陽性細胞数が $1.2E+06$ 個以上かつ60%以上の生存率とする。

【第1回 症例検討委員会】

実施責任者は、輸血基準（研究実施計画書 別紙2「特定細胞加工物に対する試験及び判定基準」）をみたしていることを確認する。

「特定細胞加工物に対する試験及び判定基準」の前診察、出庫検査の結果及び臍帯血関連情報の内容をもって、症例検討委員会にて当該研究への参加の可否（研究対象者としての該当性）を検討し、実施責任者はその結果に従う。

【前観察（初回入院）】

輸血予定の6か月前には研究対象者は当院小児科に入院し、研究のスケジュール表に沿って前観察期間（初回）の検査を行う。

【特定細胞加工物の引渡し依頼（民間バンク）】

実施責任者または細胞調製実務者が、民間バンクが指定する保管検体引渡し請求書等により特定細胞加工物の引渡し依頼（メール送付や郵送）を民間バンクへ行う。引渡し依頼に係る書類は原本を細

胞調製実務者、コピーを実施責任者が保管する。

【特定細胞加工物製造事業者（民間バンク）：特定細胞加工物の輸送】

特定細胞加工物製造事業者（民間バンク）は、当該特定細胞加工物の出荷予定前日までに、以下項目の輸送計画を実施責任者及び細胞調製実務者にメール等により連絡する。

- ・ 出庫予定年月日及び時刻
- ・ 出荷予定年月日
- ・ 輸送予定者氏名
- ・ 出荷予定時刻
- ・ 納入予定時刻
- ・ 利用交通機関（緊急時の代替え輸送）

特定細胞加工物製造事業者（民間バンク）は自社で取り決めた手順に従い、特定細胞加工物を輸送する。

（特定細胞加工物製造事業者（株式会社ステムセル研究所）の輸送手順 抜粋）

- ・ 凍結保管されている当該細胞加工物の出庫については、ダブルチェックを実施する
- ・ 輸送用の液体窒素容器はドライシッパーを使用する
- ・ 輸送中は 10 分間隔で容器内の温度の自動ログで記録し、温度記録を保管する
- ・ X 線暴露を防ぐ処置をとる

【特定細胞加工物製造事業者（民間バンク）：特定細胞加工物の受領及び保管】

受領は輸血細胞治療部が行う。輸送者と受領者にてダブルチェックで「保管検体引渡請求書」と特定細胞加工物の照合を行う。実施責任者は、輸送経過と履歴から適切に輸送がされたことを確認し記録する。

特定細胞加工物製造事業者（民間バンク）から受領した当該特定細胞加工物は、輸血当日まで輸血細胞治療部において -150°C 以下の環境下で保管する。

【2 回目入院日】

輸血予定の 2 週間前に研究対象者は当院小児科に入院し、研究のスケジュール表に沿って発達検査、運動評価、血液生化学・尿検査、脳波検査、頭部 MRI 画像（または頭部 CT）検査を行う。

【第 2 回症例検討委員会】

症例検討委員会は輸血前日の正午までに実施し、出庫検査の結果や患児の症状等から、輸血の可否を検討する。

【出庫依頼】

実施責任者は、第 2 回症例検討委員会での検討により輸血可となった場合、出庫依頼書を細胞調製実務者に提出する。

【臍帯血細胞輸血日】

輸血は原則、午前中に行う。

輸血当日（Day0）午前 10 時までの患児の診察、検温等の結果を踏まえ、実施責任者が輸血の実施を決定する。ただし、発熱、感染症、痙攣、アレルギー症状等輸血を不適切と判断した場合、中止あるいは延期とする。

【特定細胞加工物の解凍、用事調整の実施】

特定細胞加工物の解凍、用事調整は輸血細胞治療部にて、細胞調製実務者が実施する。

作業手順は『特定細胞加工物等の解凍、用事調製に関する手順書』に従って行い、手順書により解凍、用事調整されたものを最終特定細胞加工物とする。

【最終特定細胞加工物の輸血】

① 最終特定細胞加工物の輸血 30 分前に、プレドニゾロン 1mg/kg を 30 分かけて点滴静注する。

② ①の後、最終特定細胞加工物輸血を 1 時間以上かけて行う。

実施責任者または研究分担者（医師）はバイタルサイン他、全身症状より、研究対象者の安全性に留意しながら経過を確認する。輸血開始から終了までのバイタルサイン測定は 15 分毎に行う。また、研究対象者の状態の変化が観察できるように配慮を行う。

③ 輸血終了 30 分後、1 時間後、2 時間後にバイタルサイン測定及び観察を行う。

④ 退院まではバイタルサイン測定及び観察はおおよそ、6 時、14 時、18 時、21 時に行う。

【退院まで】

バイタルサイン測定及び観察は 4 検（おおよそ、6 時、14 時、18 時、21 時）で行う。検査・観察項目については別紙スケジュール表のとおり。

【後観察期間】

来院の頻度、検査・観察項目については、別紙スケジュール表のとおり。

なお、研究担当医師は退院後もおおよそ 3 か月に 1 回程度、全ての症例の状況の聞き取り確認を研究対象者等へ行う。輸血 3 か月後及び 9 か月後の情報は電話またはメール等の聞き取り確認でも可能とする。

【別添7】「脳性麻痺に対する自家臍帯血由来有核細胞輸血」の先進医療を実施可能とする保険医療機関の要件として考えられるもの

先進医療名及び適応症：脳性麻痺に対する自家臍帯血由来有核細胞輸血 脳性麻痺	
I. 実施責任医師の要件	
診療科	<input checked="" type="checkbox"/> (小児科) ・不要
資格	<input checked="" type="checkbox"/> (日本専門医機構認定小児科専門医 [国内専門医]) ・不要
当該診療科の経験年数	<input checked="" type="checkbox"/> (3) 年以上 ・不要
当該技術の経験年数	要 () 年以上 ・ <input checked="" type="checkbox"/> 不要
当該技術の経験症例数 注1)	実施者 [術者] として (1) 例以上 ・ 不要 [それに加え、助手又は術者として () 例以上 ・ <input checked="" type="checkbox"/> 不要]
その他 (上記以外の要件)	
II. 医療機関の要件	
診療科	<input checked="" type="checkbox"/> (小児科) ・ 不要
実施診療科の医師数 注2)	<input checked="" type="checkbox"/> ・ 不要 具体的内容： 経験年数5年以上の小児科医師が2名以上
他診療科の医師数 注2)	要 ・ <input checked="" type="checkbox"/> 不要 具体的内容：
その他医療従事者の配置 (薬剤師、臨床工学技士等)	<input checked="" type="checkbox"/> (産婦人科医師、放射線科医師、臨床心理士、 理学療法士、臨床検査技師) ・ 不要
病床数	<input checked="" type="checkbox"/> (200 床以上) ・ 不要
看護配置	<input checked="" type="checkbox"/> (7 対 1 看護以上) ・ 不要
当直体制	<input checked="" type="checkbox"/> (小児科医 (オンコールを含む)) ・ 不要
緊急手術の実施体制	要 ・ <input checked="" type="checkbox"/> 不要
院内検査 (24 時間実施体制)	<input checked="" type="checkbox"/> ・ 不要
他の医療機関との連携体制 (患者容態急変時等)	要 ・ <input checked="" type="checkbox"/> 不要 連携の具体的内容：自施設で対応不可の場合は要
医療機器の保守管理体制	<input checked="" type="checkbox"/> ・ 不要
倫理委員会による審査体制	審査開催の条件： <i>(再生医療等安全確保法及び臨床研究法に基づく研究においては、本項の記載は不要)</i>
医療安全管理委員会の設置	<input checked="" type="checkbox"/> ・ 不要
医療機関としての当該技術の実施症例数	<input checked="" type="checkbox"/> (1 症例以上) ・ 不要
その他 (上記以外の要件、例；遺伝カウンセリングの実施体制が必要 等)	
III. その他の要件	
頻回の実績報告	要 (月間又は 症例までは、毎月報告) ・ <input checked="" type="checkbox"/> 不要

その他（上記以外の要件）	
--------------	--

注1) 当該技術の経験症例数について、実施者〔術者〕としての経験症例を求める場合には、「実施者〔術者〕として（ ）例以上・不要」の欄に記載すること。

注2) 医師の資格（学会専門医等）、経験年数、当該技術の経験年数及び当該技術の経験症例数の観点を含む。例えば、「経験年数〇年以上の△科医師が□名以上」。なお、医師には歯科医師も含まれる。