

平成 23 年 8 月 26 日

国立大学法人高知大学医学部から申請のあった
ヒト幹細胞臨床研究実施計画に係る意見について

ヒト幹細胞臨床研究に関する
審査委員会

委員長 永井良三

国立大学法人高知大学医学部から申請のあった下記のヒト幹細胞臨床研究実施計画について、本審査委員会で検討を行い、その結果を別紙のとおりとりまとめたので報告いたします。

記

1. 小児脳性麻痺に対する自己臍帯血幹細胞輸血による治療研究

申請者：国立大学法人高知大学医学部 医学部長 脇口 宏

申請日：平成 22 年 2 月 26 日

1. ヒト幹細胞臨床研究実施計画の概要

研究課題名	小児脳性麻痺に対する自己臍帯血幹細胞輸血による治療研究
申請年月日	平成22年2月26日
実施施設及び研究責任者	実施施設：国立大学法人高知大学医学部 研究責任者：杉浦 哲朗
対象疾患	小児脳性麻痺
ヒト幹細胞の種類	ヒトさい帯血幹細胞（自己）
実施期間及び対象症例数	登録期間は2010年9月1日より2014年8月31日 目標症例数は10症例
治療研究の概要	出産時に採取された自己さい帯血を治療に用いる。さい帯血から比重遠心法にて分離された単核球を、ステムセル社の細胞調製施設にて凍結保存する。保存された自己さい帯血幹細胞を脳性麻痺患児に投与し、安全性を評価するとともに、身体的機能障害及び発達障害の回復をはかる臨床研究。
その他（外国での状況等）	現在、自己さい帯血幹細胞を用いての小児脳性麻痺への治療は、米 Duke 大学の Dr. Kurtzberg 研究室で Open Study が実施されている。200 症例以上実施（2010 年 2 月）の経験があり、現在、二重盲検試験を米国 FDA に申請している。
新規性について	自己さい帯血幹細胞を脳性麻痺患者の治療に応用するという新規の臨床研究であり、米国の研究機関以外からの報告はない。

2. ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会における審議概要

1) 第1回審議

- ①開催日時： 平成22年4月2日（金）15:00～17:00
（第11回 ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会）

②議事概要

平成22年2月26日付けで国立大学法人高知大学医学部から申請のあったヒト幹細胞臨床研究実施計画（対象疾患：脳性麻痺）について、申請者からの提出資料を基に、指針への適合性に関する議論が行われた。

各委員からの疑義・確認事項については、事務局で整理の上申請者に確認を依頼することとし、その結果を基に再度検討することとした。

（本審査委員会からの主な疑義・確認事項）

1. プロトコールについて

- 臍帯血の採取が、脳性麻痺等の発症前であるなど、脳性小児麻痺が発症するか否かは出生時には必ずしも判定できないことから、このプロトコールで行うためには高知大学及びその関連施設で出生する全員の臍帯血を保存することになってしまう。そのようなことはステムセル研究所の保存のキャパシティから本当に可能か。
- ステムセル社の行為は業としての受託を行っているのではないか？費用の負担について細胞の検査等を有償としていますが、臨床研究の一環であり、細胞搬入や検査部分の費用も研究費負担とすべきである。

2) 第2回審議

- ①開催日時： 平成22年7月6日（火）15:00～17:00
（第12回 ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会）

②議事概要

申請者からの提出資料を基に、指針への適合性に関する議論が行われた。

各委員からの疑義・確認事項については、事務局で整理の上申請者に確認を依頼することとし、その結果を基に再度検討することとした。

（本審査委員会からの主な疑義・確認事項）

1. プロトコールについて

- 発症頻度が低いいためすべての臍帯血保存症例を対象とするのではなく、脳性麻痺のハイリスク症例を対象とできないか。（第1回審議の返答を受けて）
- ステムセル研究所の業について十分な回答がされていない。採取、保存、

移植または投与のそれぞれの過程における費用負担を明確に示す必要がある。治療効果が明らかではない臨床研究の段階であり、被験者負担は望ましくない。従って、研究参加（採取）の段階からすべて研究費などで負担すべき。（第1回審議の返答を受けて）

3) 第3回審議

①開催日時： 平成23年2月2日（水）15:00～17:30

（第14回 ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会）

②議事概要

申請者からの提出資料を基に、指針への適合性に関する議論が行われた。

各委員からの疑義・確認事項については、事務局で整理の上申請者に確認を依頼することとし、その結果を基に再度検討することとした。

（本審査委員会からの主な疑義・確認事項）

2. 品質・安全性について

○ 無菌室の清掃に関する手順書および衛生管理基準書を見る限りでは、本施設は製剤室としては適したものであるがCPCとはいえず、細胞を取り扱うための基準を満たすものではない。HESを使用する閉鎖系の分離方法ならば施設基準として安全性に問題はないと思われるが、Ficollを用いて開放系で分離するためには、適切なCPCで調製することで移植する臍帯血の安全性を担保すべき。

4) 第4回審議

①開催日時： 平成23年5月20日（金）16:00～19:00

（第15回 ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会）

②議事概要

申請者からの提出資料を基に、指針への適合性に関する議論が行われた。

各委員からの疑義・確認事項については、事務局で整理の上申請者に確認を依頼することとし、その結果を基に再度検討することとした。

（本審査委員会からの主な疑義・確認事項）

0. 主な論点について

○ CPCが完備できないようですので、臍帯血の分離および凍結を臍帯血バンクで用いられているHES法に準拠したものにすべき。しかし、今回の再提出書類は日本臍帯血バンクネットワークのホームページで公開されている各基準書および技術指針を単にリントアウトしたものを添付しただけで、肝心の

どのような方法で分離するかと言う「標準作業手順書（SOP）」がまったくありません。（第3回審議の返答を受けて）

- 種々の基準書をはじめとする文書体系は、内容にやや齟齬が認められる。臍帯血のプロセッシングに習熟されることをつよく要望する。（第3回審議の返答を受けて）

5）第5回審議

①開催日時： 平成23年7月26日（火）13:00～16:00

（第16回 ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会）

②議事概要

申請者からの提出資料を基に、指針への適合性に関する議論が行われ、国立大学法人高知大学医学部からの返答が十分に尽くされているとして了承となり、次回以降の科学技術部会に報告することとした。

3. ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会における審議を踏まえた第1回審議時からの実施計画及び被験者への同意説明文書などの主な変更内容

（研究計画書）

- 「高知大学で産科的にハイリスク妊娠と診断される妊婦に対し、出生時に臍帯血を採取し、これを凍結保存して、出生後脳性麻痺と診断された児に解凍し自家投与する新しい臨床研究といたします。このため、出生後に脳性麻痺を発症する可能性が疑われる以下の症例を対象といたします。
 - ・ 33 週未満の低出生体重児となる可能性が高い症例
 - ・ 胎児機能不全が存在する症例
 - ・ その他、産科医が脳性麻痺を発症するリスクを強く疑う症例。」との返答を得た。
- 「本臨床研究は、高知大学のみが臨床研究機関となるため、ステムセル研究所との関連はございません。なお、本研究は高知大学の研究費と校費で負担し、被験者には負担がかかりません。」との返答を得た。

（細胞品質関連書類）

- 「基準書・手順書を訂正・加筆しております」と返答あり、10カ所以上修正した。

4. ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会の検討結果

国立大学法人高知大学医学部からのヒト幹細胞臨床研究実施計画（対象疾患：脳性麻痺）に関して、ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会は、主として倫理的および安全性等にかかる観点から以上の通り論点整理を進め、本実施計画の内容が倫理的・科学的に妥当であると判断した。

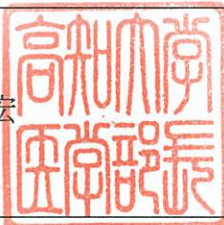
次回以降の科学技術部会に報告する。



ヒト幹細胞臨床研究実施計画申請書

平成 22年 2月 26日

厚生労働大臣 殿

研究機関	所在地	〒783-8505 南国市岡豊町小蓮
	名称	国立大学法人高知大学医学部
	研究機関の長 役職名・氏名	医学部長・脇口 宏 

下記のヒト幹細胞臨床研究について、別添のとおり実施計画書に対する意見を求めます。

記

ヒト幹細胞臨床研究の課題名	研究責任者の所属・職・氏名
小児脳性麻痺に対する自己臍帯血 幹細胞輸血による治療研究	高知大学医学部病態情報診断学講座・ 教授・杉浦 哲朗

1. ヒト 幹 細 胞 臨 床 研 究 実 施 計 画 書

臨床研究の名称	小児脳性麻痺に対する自己臍帯血幹細胞輸血による治療研究		
研究機関			
名称	国立大学法人 高知大学医学部		
所在地	〒783-8505 高知県南国市岡豊町小連		
電話番号	(代表)088-866-5811		
FAX番号			
研究機関の長			
役職	国立大学法人 高知大学医学部長		
氏名	脇口 宏 印		
研究責任者			
所属	国立大学法人 高知大学医学部病態情報診断学講座		
役職	教授		
氏名	杉浦 哲朗 印		
連絡先	Tel/Fax	Tel: 088-880-2468 /Fax: 088-880-2462	
	E-mail	sugiurat@kochi-u.ac.jp	
最終学歴	関西医科大学大学院(博士課程)終了・医学博士取得		
専攻科目	循環器病学(非観血的検査法)・臨床検査医学		
その他の研究者	別紙1参照		
臍帯血採取機関			
名称	国立大学法人 高知大学医学部		
所在地	〒783-8505 高知県南国市岡豊町小連		
電話番号	(代表)088-866-5811		
FAX番号			
研究機関の長			
役職	国立大学法人 高知大学医学部長		
氏名	脇口 宏 印		

1. ヒト 幹 細 胞 臨 床 研 究 実 施 計 画 書

研究責任者	
所属	国立大学法人 高知大学医学部病態情報診断学講座
役職	教授
氏名	杉浦 哲朗 印
連絡先 Tel/Fax	Tel: 088-880-2468 /Fax: 088-880-2462
E-mail	sugiurat@kochi-u.ac.jp
最終学歴	関西医科大学大学院(博士課程)終了・医学博士取得
専攻科目	循環器病学(非観血的検査法)・臨床検査医学
その他の研究者	別紙1参照
共同研究機関(該当する場合のみ記載してください)	
名称	
所在地	
電話番号	
FAX番号	
共同研究機関の長(該当する場合のみ記載してください)	
役職	
氏名	
臨床研究の目的・意義	①目的 小児脳性麻痺に対して、自己臍帯血幹細胞輸血を行い、出生時に損傷した側脳室周囲の神経細胞を賦活化し、脳性麻痺児の身体・知的障害の改善を図り、発達を促すことを目的とする。 主要評価項目は有害事象の有無、種類、重症度、安全度、発現頻度及び発現期間、副次評価項目は一般神経学的診察と理学療法士による、摂食・嚥下・言語障害の評価及び頭部MRI・脳波等の臨床検査を実施する。 ②背景と根拠 小児脳障害は一旦発症すると、生涯にわたり身体・精神の機能およびQOL(生活の質)を著しく損なう難治性の疾患である。しかし、脳傷害に対する根本的な療法はなく、リハビリテーション等の対症療法を行っているのが現状である。 近年、アメリカデューク大学のJ.Kurtzberg教授を中心としたチームはまず初

1. ヒト 幹 細 胞 臨 床 研 究 実 施 計 画 書

めに先天性の代謝疾患の治療に臍帯血を利用することを試みた。この試みの代表的なものはハーラー症候群50症例、クラッペ病36症例など160症例1)2)3)4)5)に及ぶ。これらの重篤な脳神経障害を伴う疾患の治療経験とその結果が良好であったことから脳性麻痺、新生児低酸素虚血性脳症や、さらには先天性の水頭症そして急性脳障害(水没、外傷)等、難治性脳障害児に対して自己臍帯血による細胞治療の臨床研究を可能にした。

現在、デューク大学で脳性麻痺等、難治性脳障害児に関する臍帯血幹細胞治療による臨床研究のオープンスタディが2005年から開始され、2010年2月で200症例が実施されている。2009年1月17日のステムセル研究所主催の日本でのJ.Kurtzberg教授招待講演(順天堂大学医学部講堂)では、脳性麻痺の治療効果について細胞投与1年後の正式な診察評価で8例中6例に改善効果があったと発表(論文は未発表)し、有害事象は見られなかったと報告された。

同様の臨床例では、脳性麻痺児に対して自己臍帯血幹細胞輸血を行った2症例(台湾Chang Gung Childrens病院)、脳性麻痺児に非自己(アロ)臍帯血を投与することにより、8例中6例(75%)に症状の改善を認めた(メキシコのRamirezらのグループ)という報告もある6)。

アメリカの臨床研究実施及び準備状況としては、テキサス大学では外傷性脳損傷児へ自己臍帯血を使用した治療を開始、ジョージア医科大学 7)で脳性麻痺児への自己臍帯血を使用した臨床研究がFDAの認可のもとに開始、アリゾナ大学、カリフォルニア大学サンディエゴ校も同様の臨床研究の準備を進めている。

現在、アメリカを中心に自己臍帯血治療が盛んに行われつつあるが、本邦においては脳神経系再生の治療に自己臍帯血を使用したという報告はなく、札幌医科大学と国立循環器病センターで脳梗塞患者に対して自己骨髄系幹細胞の静脈投与を用いた臨床治験が開始されている。

アメリカで自己臍帯血治療が盛んに行われつつある背景には、臍帯血の民間バンクへの保管率が日本は0.3%であるのに対して、アメリカは4.5%であり、患者が自己臍帯血を保有する確率も高いことがあげられる。

そのため、日本においては、必然的に自己骨髄系幹細胞あるいは末梢血幹細胞が治療に使用されることとなる。しかしながら、骨髄の採取、

1. ヒト 幹 細 胞 臨 床 研 究 実 施 計 画 書

末梢血幹細胞採取のためのG-CSFの投与には15歳以上という年齢制限があることから、15歳以下の小児脳性麻痺への自己骨髄系あるいは末梢血幹細胞による治療は、可能性としてほとんどないと考えられ、自己臍帯血の保管は治療の選択肢を広げるという意味からも、今後の進展が期待される。

さて、臍帯血幹細胞と骨髄系幹細胞の治療効果についてであるが、虚血性あるいは外傷性脳損傷ラットに投与すると、どちらも同様に行動学的な改善効果があることが複数の施設で報告されている 8) 9) 10) 11) 12) 13)。

これらの報告によると、主として臍帯血幹細胞の体内での作用機序は、虚血による脳神経障害を受けた場合に、障害部位からは α 、 β ケモカインが分泌される14)。この時に、臍帯血幹細胞を静脈内投与すると、脳血液関門を通過し、損傷部位へ遊走する。次に臍帯血幹細胞由来のCD34陽性細胞が血管新生因子(VEGF: 血管内皮増殖因子, HGF: 肝細胞増殖因子, IGF: インシュリン様増殖因子等)を分泌するとともに、血管内皮細胞に分化・増殖し、新しく血管を形成する15)。

次に、新生した血管を通じて、障害部位の周囲の損傷した神経細胞へ酸素、栄養素を補給し修復が行われる。同時に、臍帯血中の神経前駆細胞、グリア前駆細胞が分化し、神経の再生修復が障害部位でおこなわれる。さらに、自己の神経幹細胞が刺激を受け、神経細胞に分化し、再生修復されると考えられている。脳梗塞の臨床研究は成人の脳卒中後遺症が対象として始まったが、その幹細胞投与の脳内作用機序ならびに脳の可塑性と発達の臨界期(敏感期)を考慮すると、小児脳性麻痺疾患に対して臍帯血幹細胞輸血を施行することは、成人と同等かそれ以上の効果が期待できる治療法であると予測できる。

本研究で前臨床試験を実施するにあたって、適切な脳性麻痺モデル動物を選択するため、脳性麻痺の原因を調査した。

脳性麻痺は、重篤な仮死で生まれた場合以外は未熟児・多胎児に発生頻度が多いことは疫学的に判明しているが、その原因は不明なのが現状である。

しかしながら、近年、アメリカ心臓協会・アメリカ脳卒中協会より、その原因は

1. ヒト 幹 細 胞 臨 床 研 究 実 施 計 画 書

多くのケースは出産前後の脳卒中が原因かもしれないと発表している。
また、アメリカ国立神経・脳卒中研究所では、周産期の胎児・新生児は
1/300～1/5000が脳卒中に侵され、そのうちの30%が脳性麻痺になると
推定されると発表している。

脳卒中による虚血が主な原因の一つとなっていることが明らかになって
きていることより、我々は脳性麻痺疾患に対して自己臍帯血幹細胞
輸血の安全性・有効性を確立するためにヒト臍帯血幹細胞に寛容な
免疫反応をもつNOD.CB17-Prkdc scid/J (NOD-scidマウス)の脳虚血
モデルを作成し、実験を行った。

細胞治療を目的として、治療に使用する当該細胞の開発にあたって、
最も重要な点は使用する臍帯血には主要組織適合性抗原(MHC)分子が
投与細胞表面に発現している為に投与細胞とレシピエントとが異なると当然、
免疫反応が惹起される事である。この点に於いても開発中の治療方法では
患者と投与細胞との MHCの完全一致の確認を必要としている所以である。
本件に在っては、自己の臍帯血のみを当該細胞として使用する事で、この
問題の解決をはかる事を特色としている。

さて、ヒト臍帯血細胞の安全性と有効性との証明に異種動物細胞で
証明可能かと言う問題がある。即ち、サルモデル実験にサルの臍帯血
細胞を使用して、当該ヒト臍帯血細胞の安全性と有効性を証明または、
推論可能かと言う問題である。サルやイヌやマウスの臍帯血がヒト臍帯血
と等価であるとは断言できる保証はない。

かかる理由から、われわれの考察の結果は、治療目的で使用する
細胞を異種に変更する事は好ましくないと判断した。こうした条件下での
前臨床研究のデザインにおいて、考慮した点を以下に箇条書きする。

- ①免疫学上の問題点：細胞治療の場合には、当然の事であるが生細胞
を投与する。この時、宿主の免疫系が強く関与する事が想定される。
- ② ことに細胞性免疫の関与が問題となると考察される。
- ③理想的にはT-細胞系、B-細胞系さらにはNK-細胞系も抑制されている
系統化された動物の使用が理想である。
- ④脳神経系の機能障害とその機能快復を客観的に評価可能な実験系
の確立している必要がある。

1. ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

⑤有効性の評価に於いては、客観性の保証の為に系統化された実験動物群を使用することが望ましい。

⑥造血幹細胞での骨髓機能の再生医療の試験にはNOGマウスは、必須の実験系である事は明らかである。しかし、神経及び血管新生系の再生医療の試験にはNOD/scidマウスでも試験可能であると文献的に報告されている (16) (17) (18) (19)。

以上の諸点を考察して、NOD/scidマウスを使用することとした。

他の実験可能な諸動物、イヌ、ミニブタ、サル類で目的に適合した、免疫不全または、免疫抑制状態にある動物の存在を探索し、その入手を試みたが、現時点でこのような動物の存在を見いだすことは出来なかった。

またマウス、イヌ、サルの臍帯血の入手は困難であり、殊にサルの場合には社会的な理由から妊娠サルや新生児サル及び幼若個体を用いての試験はわが国では極めて困難である。

更に、大動物を用いての安全性の検討にたとえば、サルの臍帯血をサルに投与する試験で、ヒトの臍帯血の安全性を証明する事は不可能である。

また、免疫系の正常なサルにヒト細胞を投与投与した場合にはNK細胞等により短期間に排除される事が想定されるので、安全性の試験は成立しない。

上記の理由から大動物での安全性試験を割愛する事とした。

実験的に脳虚血に伴う脳障害を付与したNOD-scidマウスに、ヒト臍帯血幹細胞を尾静脈から投与した群では実験第1日目で顕著な脳血流量阻害を確認し、第34日には顕著な改善を見た。更に神経学的異常行動の正常化、自発運動量の改善傾向、記憶学習能力の上昇、大脳実質の修復を確認することができた。

安全性に関しては臍帯血投与マウスの解剖時の所見として肺・肝・腎・脾臓の肉眼的異常は認められなかった。

大脳全域ことに脳皮質、白質、灰白質部、海馬、上衣細胞部等総てに於いて顕著な変化は認められず、異所性増殖を呈している組織所見は全く観察されなかった。以上前臨床試験に於いてヒト臍帯血幹細胞は極めて安全であると結論した。

更に、臍帯血の他の適応症例とし、先天性の奇形児への手術の際や術後には、自己の臍帯血全血輸血は一般的に行われている。

1. ヒト 幹 細 胞 臨 床 研 究 実 施 計 画 書

さらに悪性腫瘍の治療目的では同種(アロ)臍帯血移植は広く全世界的に標準治療として確立し、骨髄移植を凌駕しつつ有る状況であるが同種臍帯血移植の場合には細胞性免疫機構が発動し時として重篤な有害事象(アナフィラキシー、遅延型アレルギー、GVHD等)を伴う場合も予想される。

また、一方自己臍帯血移植の場合には重篤な免疫反応の発症を診た事例は一例も報告されていない。自己臍帯血のステムセル分画を投与する治療方法は、その安全性に関して十分な配慮と手技の下で実施されれば、安全な医療行為である。

以上より、マウス実験結果から、投与の安全性及び神経学的、機能的な改善が見られたこと、さらに自己臍帯血幹細胞分画を投与する場合は、実施状況と安全性が証明されていることから、脳障害児への自己臍帯血幹細胞の投与は妥当な医療行為であると判断した。

本研究では、脳性麻痺に伴う身体的麻痺・感覚発達遅滞の快復の新たな治療法として、脳性麻痺児に対して、自己臍帯血幹細胞を輸血する再生医療を実施し、その安全性を評価し、副次的に有効性の評価、実施可能性を評価することを目的とした。

③意義

本研究の意義は小児脳性麻痺患者を対象とした自己臍帯血幹細胞移植の安全性を明らかにし、主症状である手足の麻痺や知的障害の改善をはかる新たな再生医療の確立の礎を築くことにある。

この治療法により、小児脳性麻痺患者の長期的な生活の質の向上および早期の社会復帰の実現に大きく寄与することが期待される。

臨床研究の対象疾患

名称	小児脳性麻痺
選定理由	小児脳障害(脳性麻痺、水頭症、低酸素虚血脳症、外傷性脳損傷等)は一旦発症すると生涯に渡り身体・精神の機能およびQOL(生活の質)を著しく損なう難治性の疾患である。しかし、脳障害に対する根本的な治療法はなく、リハビリテーション等の対症療法を行っているのが現状である。 特に小児脳性麻痺は小児脳障害の中でも発症頻度が高く、かつ、

1. ヒト 幹 細 胞 臨 床 研 究 実 施 計 画 書

		原因が早産による未熟性に基づく脳障害であることが多く、重症度の高い患者のQOLの改善が困難であるということより、これを対象とした。
被験者等の選定基準		1. 妊婦の選択基準 出生後、脳性麻痺を発症する可能性が疑われる以下の症例 1) 33週未満の低出生体重児となる可能性が高い症例 2) 胎児機能不全が存在する症例 3) その他、産科医が、児に脳性麻痺を発症する可能性を強く疑う症例 4) 文書によるインフォームドコンセントが得られている者 2. 治療を行う児の選択基準 1) 小児の身体障害の診療等を専門分野とする医師、または日本小児神経学会の定める小児神経専門医の認定を受けた医師により、脳性麻痺と診断された者 2) 自己臍帯血が使用に適する条件で保管されている者 3) 心、肺、肝、腎、血液など実質臓器に著しい障害が無い者 4) 3ヶ月以上生存可能と判断される患者 除外基準 1) 脳奇形の児 2) 染色体異常を有する児 3) 遺伝子異常を有する児 4) 先天性代謝異常の児 5) 先天異常の児 6) 重篤な感染症を有する児 7) 他の試験薬を投与中の者 8) その他、試験担当医師が本試験の対象として不適当と判断した者
臨床研究に用いるヒト幹細胞		
	種類	ヒト臍帯血幹細胞
	由来	自己 生体由来
	採取、調製、移植又は 投与の方法	1) 臍帯血の採取方法 さい帯を十分にアルコール綿で拭き、臍帯血バック(CPD添加)にて採血する。

1. ヒト 幹 細 胞 臨 床 研 究 実 施 計 画 書

2) 臍帯血幹細胞の濃縮

- ①赤血球沈降剤HES40を臍帯血に1/5容にて添加後、軽遠心し赤血球を沈降
- ②遠心後、採血バッグと分離バッグ(CBP-20D:ニプロ社)を接続し上清の造血幹細胞を含む富白血球画分を分離バッグに回収。さらに遠心し、白血球画分を沈降させる。
- ③上清の血漿を排出し、最終容量を調節する。

3) 臍帯血幹細胞の凍結保存

① 凍結保護液の添加

濃縮した臍帯血に凍害保護液を緩速添加する。

凍害保護液はDMSO(クライオサーブNDM-70:ニプロ)とデキストランの混合液を使用。

凍害保護液添加後、臍帯血を凍結バッグ(フローズバッグF-025A:ニプロ)に充填。

② 凍結保存

臍帯血を凍結バッグに充填後、バッグをシールし、専用ケースに収納する。

専用ケースをプログラムフリーザーで凍結し、液体窒素タンク内にて液層保管する。

4) 臍帯血幹細胞の解凍

- ①凍結バッグを液体窒素の気層中に移動させ、5～10分静置する。
- ②凍結バッグに衝撃を与えないようにして37℃の温浴中にて急速解凍する。
- ③専用バッグを用いて血液を取り出し、凍害保護液除去を行う。

4) 保管臍帯血幹細胞の移植前検査

- ①保管臍帯血細胞が無菌であることを確認する。
- ②凍結保管してある試験用サンプルを用いて細胞と細胞ドナーの末梢血についてHLAを検査し、一致することを確認する。
- ③感染症試験(HBs抗原, HCV, HIV, HTLV-1, CMV, 梅毒)を行い、陰性であることを確認する。

5) 臍帯血投与前検査

自己臍帯血投与予定の3日前から、以下の検査を実施する。

患者の身体検査, 血液検査, 診察, 理学療法士による摂食, 嚥下,

言語障害の評価を行う。画像診断として脳波, 頭部MRI, SPECT,

1. ヒト 幹 細 胞 臨 床 研 究 実 施 計 画 書

	FDG-PETを行う。 6) 臍帯血投与前処置 患者の診察, 点滴投与の静脈ルートの確保. 前処置薬の投与: 解熱鎮痛薬 (アセトアミノフェン10mg/kg) ステロイド剤 (メチルプレドニゾロン0.5mg/kg), 鎮静剤 (ジフェニールフェイドラミン 10mg/kg). (患者の状況に応じて, 投与量を増減又は投薬しないこともある.) 7) 臍帯血幹細胞液の輸血 調製した細胞液を点滴静注する. 終了間際に細胞バックを滅菌生理食塩水 15mlで共洗いし, 共洗い液も含めて約15分間で点滴静注する. 生理食塩水の投与100mlを約1時間で点滴静注する. 細胞投与生理食塩水の点滴静注時は以下をモニタリングする. 心拍数, 心電図, 血圧. 臍帯血投与後の検査, 患者の診察.
調製(加工)行程	無
非自己由来材料使用	無 動物種()
複数機関での実施	無
他の医療機関への授与・販売	無
安全性についての評価	有害事象の有無, 種類, 重症度, 安全度, 発現頻度及び発現期間を評価する. (詳細は「臨床研究の実施計画」の「8. 有害事象の定義および評価」「9. 主要エンドポイント」を参照.
臨床研究の実施が可能であると判断した理由	研究責任者らはヒト臍帯血中に存在する多能性の幹細胞に着目し, この細胞の臨床応用の可能性を検討してきた. この分野で先駆的な臨床研究を進めているアメリカデューク大学のJ. Kurtzberg博士の協力によりその詳細の提示を受けた. その上で, 前臨床研究を以下の様にデザインした. その要点は1) 実験動物に投与する細胞は当該臨床研究と全く同等な条件で分離保管し, 調整した「ヒト臍帯血細胞」とすること. 2) 宿主動物は免疫抑制状態にある事, 即ちT-細胞系, B-細胞系さらにNK活性も抑制状態にある事が望ましい. 3) 当該臨床研究の性格から, 脳神経系の機能快復

1. ヒト 幹 細 胞 臨 床 研 究 実 施 計 画 書

の有無を最も重要な評価項目とした。4) 安全性の確認として、実験最終日に免疫組織学的染色を含む病理組織学的解析を試みた。

前臨床試験のより客観性の保証から外部機関に委託する事とした。

実際のNOD/scid マウス を使用しての実験結果は極めて良好であった。

(2. 細胞品質関連書類 3. 1 非臨床試験成績参照)

即ち、安全性の検討の目的での体重測定、観測最終日に全例の剖検を

施行した結果、マクロ病理では全く異常は認められなかった。更に総ての

実験群のマウスの脳を摘出し免疫組織染色を含む病理組織学的解析を

試みた。その結果ヒト臍帯血細胞投与群に有っても、実験最終日(34日)

にはヒト細胞の存在を示唆する所見は無く、さらに投与細胞が異所性に

増殖を来している等の異常所見は脳神経系全域に於いて、全く観察

されなかった。殊に当該マウスは免疫学的には外来細胞を除去する能力

の極めて低い環境下である事から、ヒト臍帯血は安全であると結論された。

有効性に関しては、神経学的評価試験(NDS)さらにモリス水迷路試験等の

結果ヒト臍帯血細胞投与群は対照(PBS投与)群と比較して顕著な脳血流量

の回復、神経学的異常行動の正常化、自発運動量の増加、記憶学習能力の

増強等の脳神経機能の明確な改善傾向を観察した。

さらにわれわれは、予備実験に於いて、投与細胞が脳血液関門を通過して、

損傷局所に集積し血管新生を促進している事を確認している。

新生した血管を通じて、傷害部位の周囲の神経細胞への酸素や栄養素

が供給され修復過程が促進する。さらに投与細胞からのホルモンや各種

サイトカインの分泌により神経幹細胞が刺激を受け神経細胞への分化が

促進され修復起点が活性化されると考える事は極めて蓋然性の高い作業

仮説である。

新生児脳卒中後遺症による小児脳性麻痺に対して、自己臍帯血

幹細胞輸血を施行する事は、成人と同等かそれ以上の効果が期待出来る

治療法であると推測できる。実際に、小児脳傷害に対して、自己臍帯血

幹細胞輸血後、改善例や著効例が報告され始めている状況にある。6)、16)

上記の前臨床試験の結果、さらにアメリカでの臨床研究の状況から、本邦

においても、小児脳性麻痺に対する自己臍帯血移植治療による改善効果が

期待されることから、臨床研究の実施は可能と考えた。

1. ヒト 幹 細 胞 臨 床 研 究 実 施 計 画 書

研究の概要は以下の通りである(シエーマを参照)。

1.1. 目的

- 1) 自己臍帯血幹細胞の輸血による再生療法の安全性, 効果及び実施可能性の評価
- 2) 主要評価項目: 有害事象の有無・種類, 重症度, 安全性
- 3) 副次評価項目: 脳神経の修復と再生による知能・運動機能的な改善
(「9. 主要エンドポイント」参照)。

1.2. 対象

1. 妊婦の選択基準

出生後、脳性麻痺を発症する可能性が疑われる以下の症例

- 1) 33週未満の低出生体重児となる可能性が高い症例
- 2) 胎児機能不全が存在する症例
- 3) その他、産科医が、児に脳性麻痺を発症する可能性を強く疑う症例
- 4) 文書によるインフォームドコンセントが得られている者

2. 治療を行う児の選択基準

- 1) 小児の身体障害の診療等を専門分野とする医師, または日本小児神経学会の定める小児神経専門医の認定を受けた医師により, 脳性麻痺と診断された者
- 2) 自己臍帯血が使用に適する条件で保管されている者
- 3) 文書によるインフォームドコンセントが得られている者
- 4) 心, 肺, 肝, 腎, 血液など実質臓器に著しい障害が無い者
- 5) 3ヶ月以上生存可能と判断される患者

1.3. 治療

本治療は, 出生時に採取し凍結保存された本人の臍帯血を, 融解して経静脈的に投与する。(臍帯血の保存および投与方法に関しては臨床研究に用いるヒト幹細胞「臍帯血幹細胞の分離と輸血プロトコル」を参照)。

1. ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

1.4. 目標症例数と研究期間

- 1) 目標症例数: 脳性麻痺児10症例
- 2) 登録期間: 2011年9月1日より2017年8月31日
- 3) フォローアップ期間: 最終登録終了後24ヶ月間または研究の中止まで
- 4) 研究期間: 登録開始から最終登録終了または研究の中止まで

1.5. デザインの概要

- 1) 試験の相: Phase 1
- 2) デザインの型: 単群
- 3) 対照: 無
- 4) 隠蔽化: 無

2. 本研究で用いる基準及び定義

2.1. 定義・概念および診断基準

脳性麻痺 [定義・概念] 1861年, Littleは脳性麻痺(以下C.P.)を難産早産仮死に関連付けて報告した. 文献上初めてcerebral palsyという語を用いたのはOsler(1889年)である. 定義は「受胎から新生児(生後4週以内)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および姿勢の異常である. その症状は満2歳までに発現する. 進行性疾患や一過性運動障害または将来正常化するであろうと思われる運動発達遅延は除外する。」である(厚生省脳性麻痺研究班1968年). したがって, 原因症状の異なる疾患群に与えられた病名である. また, 脳性障害は運動障害のみにとどまらない. そのため発達障害という考え方を軸に, 運動障害を主症状とする一群をC.P.と考える方向に向かっている. C.P.の頻度は新生児医療の進歩に伴い近年では出生1000対2前後に減少した. しかし, C.P.の原因は最近では胎児期, 新生児期の脳卒中と言われている. 仮死の重症な場合も一因とされている. また, 早期発見早期療育により中等症のものの軽症化が進み, 逆に重複障害をもつ重症児は十分な療育効果が期待できず, 両極に分かれていく傾向にある.

1. ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

[症状] 初発症状は中～重症例では、生後まもなくから体が硬すぎるとか柔らかすぎる、手足の動きが少なくいつも同じ姿勢をとっている、哺乳力が弱い、非常に驚きやすく泣いてばかりいる、反応が鈍いなどである。

4～5ヶ月を過ぎると頸定の遅れなどの運動遅滞や、四肢の片方で動きが鈍く簡単な動作ができないなどで気づかれる。軽症例では、動きのぎこちなさ、始歩の遅れなどで1歳後半に初めて気づかされる。また、口腔や舌など口腔周辺にも運動障害があるため、摂食動作が不器用で流涎が多く、始語も遅れることが多い。

同時にいろいろな合併症をもつ場合がある。第一は知的発達または認知面の遅れで1/2位に合併する。癲癇も1/3に合併する。斜視や難聴(核黄疸で多い)は少ないが、発達や社会的自立をはかる上で左右する因子となる²⁰⁾。

[分類] 産科医療補償制度の「診断基準」のガイドラインに沿って小児の身体障害の診療等を専門分野とする医師、または日本小児神経学会の定める小児神経専門医の認定を受けた医師が診断し、脳性麻痺の分類を決定する²¹⁾。

1. 痙直型, 2. アテトーゼ型, 3. 失調型, 4. 低緊張型, 5. 混合型,
6. その他.

[診断基準]

1) 重度脳性麻痺の場合

① 産科医療補償制度補償請求用専用診断書の項目にしたがって診断し、分類及び重度の評価を実施。

② 身体障害者程度等級表の肢体不自由(乳幼児以前の非進行性の脳病変による運動機能障害)の1～2級に相当する症状。

2) 軽・中度脳性麻痺の場合

① 産科医療補償制度補償請求用専用診断書の項目にしたがって診断し、分類及び軽・中度の評価を実施。

② 身体障害者程度等級表の肢体不自由(乳幼児以前の非進行性の脳病変による運動機能障害)の3～7級に相当する症状。

1. ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

[治療] 生後6ヶ月から2歳までの小児には臍帯血幹細胞投与後も、運動障害の治療は投与前よりリハビリテーションを続けている患者はそのまま継続する。リハビリテーションを行っていない患者は病状に適したリハビリテーションを専門医の指導のもとに実施する。

言語障害や視知覚などの認知の問題、聴力障害などを伴う患者には神経心理あるいは言語病理学的アプローチよりのリハビリテーションは運動障害と同様、細胞投与後も継続あるいは新規に開始する。

[評価] 小児の発達評価は運動機能や言語・知覚・認知・情緒・社会性など、小児の有する諸機能がどのような発達過程にあるかを下記の新版K式による神経学的発達評価基準に従い観察し軽・中・重度の脳性麻痺と診断された患者は 7.観察・検査・評価項目及びスケジュールに従い、細胞投与前及び投与後の定期的検査で効果を判定する。

新版K式による神経学的発達評価基準

総合IQ 60以下 重度

60～70未満 中等度

70～80未満 軽度

80以上 正常

また、発達経過の獲得月齢(マイルストン)を評価する。対照群は高知大学における妊娠33週未満出生の脳性麻痺児の過去の獲得月齢のデータとし、これとの比較で細胞投与による治療効果判定を実施する。

3. 本研究で用いるヒト幹細胞に関する情報

「CPC関連書類」参照

4. 適格基準

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書「被験者等の選定基準」参照。

5. 登録

1. ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

5.1. 登録の手順

1) 同意の取得

研究責任医師または研究分担医師は、同意説明文書を提供し十分な説明を行った後、本研究への参加候補となる患者から本研究への参加の同意を文章で取得する（別紙「インフォームド・コンセントに関する手続き」参照）。

2) 被験者名簿の作成

研究責任医師、研究分担医師は、研究参加に同意を得た患者に対して、被験者識別コードを付与し、「被験者名簿」（別紙8参照）に記載する。
研究責任医師は被験者名簿を実施医療機関内で保管する。

3) スクリーニング検査の実施

研究責任医師または研究分担医師は、研究参加に同意を得た患者に対して、「7. 観察・検査・評価項目及びスケジュール」に従ってスクリーニングを実施する。

4) 症例登録票の作成

研究責任医師または研究分担医師は、患者背景及びスクリーニング結果に基づいて、「4. 適格基準」で規定する登録時の選択基準のすべての項目を満たし、除外基準のいずれの項目にも該当しないことを確認し、「症例登録票」（別紙8参照）に必要事項をすべて記載する。

5) 症例登録票の送付

研究責任医師または研究分担医師は、「症例登録票」を複写して診療録とともに保管し、データセンターにその原本を送付する。

6) 適格性の判定

データセンターに送付されてきた「症例登録票」の記載内容に基づいて適格性を確認する。データセンターはこの記入済み「症例登録票」を保管しておく。

7) 被験者の登録

データセンターは、適格と判断した場合には、適格と判定された被験者に「登録番号」を付与し、登録番号を記載した「症例登録確認書」を研究責任医師に送付する。この「症例登録確認書」を送付した時点で、適格と判定した患者を被験者として「登録」したものとする。不適格と判定した場合には「症例登録における不適格連絡書」を研究責任者に送付する。

1. ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

8) プロトコル治療の開始

研究責任医師または研究分担医師は、送付されてきた「症例登録確認書」に登録完了の旨が記載されていることを確認して、登録後の必要な検査及びプロトコル治療を開始する。

研究責任医師、研究分担医師は、「症例登録確認書」又は「症例登録における不適格連絡書」を保管し、「症例登録確認書」に記載された登録番号を被験者名簿に記載する。

データセンター

事務局 高知大学医学部附属病院輸血部

所在地: 高知県南国市岡豊町小蓮

連絡先: 088-866-5811

センター長 輸血部 今村潤 **副部長**

6. 治療計画

6.1. プロトコル治療の定義

本研究におけるプロトコル治療とは、臨床研究に用いるヒト幹細胞「臍帯血幹細胞の分離と輸血プロトコル」の完遂とする。

6.2. プロトコル治療の定義の根拠

自己臍帯血幹細胞の経静脈投与そのものをプロトコル治療と定義することもできるが、その投与に必要なさいたい血幹細胞を被験者の出生時に採取することを考えると、その採取開始から治療行為の一環としての被験者への介入が開始されているとも考えることができる。それ故、本研究ではプロトコル治療を上述のように定義した。実際に、この定義に基づくプロトコル治療が脳性麻痺児の標準的治療法として確立し、脳性麻痺児に本プロトコル治療が提示された場合を想定しても、プロトコル治療を上述のように定義しておく方が自然であると考えた。

7. 観察・検査・評価項目及びスケジュール

1. ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

7.1. 観察・検査・評価項目

研究責任医師及び研究担当医師が、被験者の状態により検査を行うこと自体に危険が伴うと判断した時は、当該検査の中止や延期等を考慮する。

7.1.1. 臨床症状の観察

7.1.1.1. 検査時期

登録前, プロトコル治療直前, プロトコル治療直後, プロトコル治療後(3, 6, 12, 18, 24ヵ月後)

7.1.1.2. 方法及び注意点

平静状態で観察する。

7.1.1.3. 観察項目

1) バイタルサイン

血圧, 脈拍, 体温

2) 臨床症状

3) 臨床症状-自覚症状

安静時息苦しさ, 労作時息切れ, 睡眠時息苦しさ, 動悸, 倦怠感, 易疲労感

4) 身体所見

7.1.2. 血液検査・尿検査

7.1.2.1. 検査時期

登録前, プロトコル治療直前, プロトコル治療直後, プロトコル治療後(3, 6, 12, 18, 24ヵ月後)

7.1.2.2. 方法及び留意点

原則として, 高知大学医学部附属病院臨床検査部にて測定を行う。

7.1.2.3. 検査項目

1) 血液学的検査

赤血球, ヘモグロビン値, 白血球数, 血小板数, 白血球分画

2) 生化学的検査

血清電解質 (Na, K, Cl), BUN, クレアチニン, 総蛋白, アルブミン, 総ビリルビン, 抱合型ビリルビン, AST, ALT, アルカリフォスファターゼ, CRP, BNP

1. ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

3) 尿検査

尿蛋白,尿糖(定性),潜血,ケトン,PH,沈査

7.1.3. 神経学的検査

7.1.3.1. 検査時期

登録前,プロトコル治療直前,プロトコル治療直後,プロトコル治療後(3, 6,12,18,24ヵ月後)

7.1.3.2. 方法及び留意点

原則として,高知大学医学部附属病院病態情報診断部および放射線部にて測定を行う。

7.1.3.3. 検査項目

1) 脳波

午後に施行.可能な限り睡眠導入剤を用いず,睡眠時と覚醒時で記録。

2) 頭部MRI

鎮静が必要な場合は,小児科医師立ち会いでモニタリングをしながら,経静脈的鎮静下に施行する。

3) SPECT

鎮静が必要な場合は,小児科医師立ち会いでモニタリングをしながら,経静脈的鎮静下に施行する。

4) FDG-PET

鎮静が必要な場合は,小児科医師立ち会いでモニタリングをしながら,経静脈的鎮静下に施行する。

7.1.4. 胸部X線検査

7.1.4.1. 検査時期

登録前,プロトコル治療直前,プロトコル治療直後,プロトコル治療後(3, 6,12,18,24ヵ月後)

7.1.4.2. 方法及び留意点

立位もしくは仰臥位にて,検査技師が胸部X線を撮影する。

7.1.5. 発達・知能・言語・運動機能検査

7.1.5.1. 検査時期

1. ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

登録前,プロトコル治療直前,プロトコル治療直後,プロトコル治療後(3, 6,12,18,24ヵ月後)

7.1.5.2. 方法及び留意点

原則として,高知大学医学部附属病院小児科およびリハビリテーション部にて判定を行う。

7.1.5.3. 検査項目

1) 発達検査 (新版K式発達検査) 24)

小児科医師と臨床心理士とで判定する。

2) 知能検査 (WISC-Ⅲ知能検査) 22)

小児科医師と臨床心理士とで判定する。

3) 言語検査 (ITPA言語学習能力診断検査) 23)

小児科医師と臨床心理士とで判定する。

4) 運動障害程度(GMFM) 25)26)

リハビリテーション部整形外科医師と理学療法士とで判定する。

5) 発達経過の獲得月齢(マイルストン)の評価 27)

リハビリテーション部整形外科医師と理学療法士とで判定する。

8. 有害事象の定義及び評価

8.1. 有害事象の定義

有害事象とは(Adverse Event)とは,本臨床研究の因果関係に関わらず,本臨床研究中に生じたすべての随伴症状及び臨床検査値異常変動を示す。

重篤な有害事象(SAE: Serious Adverse Event)とは,有害事象のうち,以下のものを言う。

- 1) 死亡
- 2) 死亡につながる恐れのあるもの
- 3) 入院または治療のために入院期間の延長が必要とされるもの
- 4) 障害
- 5) 障害につながるおそれのあるもの
- 6) 後世代における先天性の疾病または異常

1. ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

8.2. 有害事象の評価

研究責任医師又は研究担当医師は、被験者の有害事象を認め、有害事象の治療が必要である場合は、その旨を被験者に伝え、適切な処置を講じるとともに、当該有害事象を評価し、以下の事項を症例報告書に記載する。なお、有害事象名は、可能な限り疾患名を記載する。

- 1) 有害事象名
- 2) 発現日（又は症状・徴候の確認日）
- 3) 重症度（軽度、中等度、高度）
 - a) 「軽度」とは、無処置で研究が可能であることを指す。
 - b) 「中等度」とは、何らかの処置により研究が可能であることを指す。
 - c) 「高度」とは、研究の継続が不可能であることを指す。
- 4) 重篤性（重篤でない、重篤「重篤因子」）「8.1.有害事象の定義」を参照。
- 5) 処置の有無
- 6) 転機及びその確認日（快復「転機日」、転快「転機日」、未快復、後遺症「後遺症名」、死亡「死亡日」、不明）
- 7) プロトコル治療との因果関係（関連なし、関連あるかもしれない、おそらく関連あり、関連あり）
 - a) 「関連なし」とは、プロトコル治療と有害事象発現との間に時間的な合理性がない。又は、原疾患・合併症等、患者の影響が大きいと考えられる。
 - b) 「関連あるかもしれない」とは、プロトコル治療と有害事象発現との間に時間的な合理性がある。かつ、原疾患・合併症等、患者の要因を考えても、プロトコル治療との関連を否定できない。
 - c) 「おそらく関連あり」とは、プロトコル治療と有害事象発現との間に時間的な合理性がある。かつ、原疾患・合併症等、患者の要因を考えても、プロトコル治療との関連が考えられる。
 - d) 「関連あり」とは、プロトコル治療と有害事象発現との間に時間的な合理性がある。かつ、原疾患・合併症等、患者の要因を考えても、プロトコル治療との関連が考えられる。

研究責任医師または研究分担医師は、有害事象の予後が明らかになるまで追跡調査するが、追跡調査終了時期は研究責任医師または研究

1. ヒト 幹 細 胞 臨 床 研 究 実 施 計 画 書

分担医師の医学的判断による。

評価の時点については、「7.2. 観察・検査・報告スケジュール」を参照。

また、有害事象の報告と対応については、ヒト幹臨床研究実施計画書

「被験者等に対して重大な事態が生じた場合の対処方法」参照。

8.3. 予期される有害事象

自己臍帯血を含む生理食塩水の経静脈投与のため、副作用は

一例も報告されていない。

しかしながら、予期される患者の不利益としては、治療効果が

得られない可能性が挙げられる。

また、治療の効果の有無に関わらず、本治療プロトコルのため保管した

さい帯血幹細胞を使用することで、将来別の目的に自己さい帯血

幹細胞を使用することは不可能となる。

9. 主要エンドポイント

9.1. 主要評価項目

本研究における有害事象の有無、種類、重症度、安全度、発現頻度
及び発現期間とする。

9.2. 副次評価項目

9.2.1. 脳神経の経時的変化

神経学的検査に基づいて、脳の障害部位での脳血流量の測定、神経
修復、再生を定量化し、経時的に観察する。

9.2.2. 知能・運動機能の経時的変化

検査項目を点数化し、経時的な検査結果の比較を行う。

10. 症例報告書

10.1. 症例報告書の作成及び報告

1) 研究責任医師又は研究分担医師は、登録した被験者についての症例
報告書を作成し、記名捺印又は署名の上、データセンターに提出し、その

1. ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

写しを保存する。

2) 研究責任医師は、研究分担医師が症例報告書を作成した場合は、その内容を点検し、問題がないことを確認した上で、記名捺印又は署名する。

3) 研究責任医師は、データセンターに提出する症例報告書が、正確かつ完全で読みやすく、提出の時期が適切であること、及び被験者の識別に登録番号を用いていることを確認する。

4) 症例報告書内の医学的判断を伴わない箇所への記載及び修正は、研究責任医師または、研究分担医師の監督の下、その他のものが行っても良い。

10.2. 症例報告書の変更又は修正方法

研究分担医師が症例報告書を変更又は修正した場合には、研究責任医師はその変更又は修正内容を点検・確認する。

11. 被験者ごと研究中止基準と手順

11.1. 研究中止基準

研究責任医師又は研究分担医師は、以下のいずれかの項目に該当し、細胞の投与が困難と成った場合には治療を中止する。

- 1) 重篤な合併症を併発した場合
- 2) 患者または家族が同意の撤回を希望した場合
- 3) その他、治療担当医師が投与を中止すべきと判断した場合

11.2. 研究中止手順

研究責任医師又は研究分担医師は、研究を中止する旨を当該被験者に速やかに説明し、適切な医療の提供その他必要な措置を講じる。また、研究中止時における所定の項目を評価するとともに、中止日及びその理由を症例報告書に記載する。

12. 目標症例数と研究期間

1. ヒト 幹 細 胞 臨 床 研 究 実 施 計 画 書

12.1. 目標症例数

脳性麻痺児10症例

12.2. 研究期間

登録期間を4年とし、追跡調査を被験者ごとに自己臍帯血幹細胞投与から24ヶ月または研究の中止までとする。したがって、研究期間は登録開始から6年間または研究の中止までとなる。

12.3. 目標症例数の設定根拠

脳性麻痺児への自己臍帯血投与の臨床実績(文献発表なし)を例に挙げると、アメリカDuke大学では、8例中6例(75%)で改善が見られたとの報告がある。

しかしながら、前川喜平氏(東京慈恵会医科大学名誉教授)によると、脳性麻痺児の治療において完治はないが、リハビリなどの治療により若干の改善が見込まれるとのことであった。実際に、脳性麻痺児の運動機能評価(GMFM)の統計結果によると、脳性麻痺児のGMFM総合点の平均(軽・中・重度)は3歳以下で37.3であったが、6歳以上では59.9となり、22.6%機能が改善していると考えられる(26)。

上記をまとめると、脳性麻痺児に自己臍帯血投与をした場合、その75%は改善する可能性があり、そのうち20~25%は成長やリハビリに伴う機能の改善と考えられる。

症例設定数については、自己臍帯血投与の有効率75%、対照有効率25%とした場合に、標本数は5例となる(28)。

さらに、症例数を重度脳性麻痺と軽・中度脳性麻痺に区別して、各5例、合計10例と設定した。

13. 研究の終了

最終登録症例の追跡終了及びデータベースの固定をもって研究の終了とする。研究責任医師は、研究を終了したときは、実施医療機関の長に研究が終了した旨を文書で報告する。その後、研究責任医師は、総括報告書を作成し、実施医療機関の長に提出する。

1. ヒト 幹 細 胞 臨 床 研 究 実 施 計 画 書

	14. 研究結果の公表 研究成果は最終予後解析終了後に、個人が特定できない形で専門誌に投稿される予定である。ただし、本研究方法は本邦では最初の治療法であるので、研究・治療班の班会議においてその都度検討される。 15. 費用について 費用は高知大学医学部が全額負担する。 16. 記録等の保存 本研究に関わるすべての記録のうち、被験者の同意に関する記録、症例報告書の基礎となった記録(診療録、検査データ等)は、高知大学医学部の規定に従って適切に保存する。 申請書類、臨床研究審査・評価委員会の審査記録、臨床研究実施計画書、症例報告書、使用する医療材料等の管理・回収記録等については、高知大学医学部附属病院産婦人科で適切かつ厳重に保存する。
被験者等に関するインフォームド・コンセント	
手続	別紙「被験者の同意の取得方法」参照。
説明事項	別紙「小児脳性麻痺に対する自己臍帯血幹細胞輸血」保護者への説明 文書、および同意書参照。
単独でインフォームド・コンセントを与えることが困難な者を被験者等とする臨床研究の場合	
研究が必要不可欠である 理由	被験者の代諾者が当該臨床研究への参加を被験者の最善の利益と考え、さらに治療医師から以下3点について、 ①自己臍帯血幹細胞を保存しており、その細胞を投与することで安全面で不利益を受けることは殆どないこと、②現疾患の身体あるいは知的障害が改善することで本人の長期的なQOL(生活の質)の向上が望めること、 ③保護者の患児に対する介護負担の軽減につなげることができること。

1. ヒト 幹 細 胞 臨 床 研 究 実 施 計 画 書

	十分に説明を受けた上で、同意した場合には研究が必要不可欠であると した 29)。
代諾者の選定方針	別紙「被験者の同意の取得方法」参照。
被験者等に対して重大な事態が 生じた場合の対処方法	有害事象の発現に際しては、適切な救急処置を施し、被験者の安全の確保に被験者の試験参加中及びその後を通じて、臨床上問題となる試験に関連した重篤な有害事象に対して十分な医療措置を講じる。 また、研究責任者は症例報告書に有害事象名、発現日、症状の程度、重篤か否か、経過及び当該臨床研究との因果関係等を記載する。また、発生した有害事象、特に当該臨床研究との因果関係が否定できない事象については、可能な限り追跡調査を行う。 重篤な有害事象への対応について ヒト幹細胞臨床研究実施中に何らかの重篤な有害事象（当該臨床研究との重篤な有害事象（当該臨床研究と因果関係は問わない）が発現した場合の報告、当該臨床研究継続の可否の決定等は、以下に示した手順に従う。重篤な有害事象発生時の報告の流れ 1) 臍帯血幹細胞臨床研究 実施中に重篤な有害事象が発生した時、研究責任者は病院長へ直ちに報告する。病院長は関係者によるヒト幹細胞臨床研究調査会を直ちに設置し、調査する。その調査の結果（臨床研究の継続の可否）がでるまでは当該臨床研究の新規被験者の登録は中止することとする。調査委員会は該当する重篤な有害事象について当該臨床研究との因果関係及び研究継続の可否などについての調査・審議を行う。 2) ヒト幹細胞臨床研究調査会委員長は調査結果を病院長に報告する。 なお、ヒト幹細胞臨床研究調査会委員会において、当該臨床研究との因果関係が認められ、厚生労働大臣への報告の必要性が認められた場合、病院長は医学部長に報告し、医学部長は厚生労働大臣に報告を行う。 研究期間のみならず研究終了後の追跡調査において「重大な事態」が明らかになった場合も厚生労働大臣へ報告を行う。

1. ヒト 幹 細 胞 臨 床 研 究 実 施 計 画 書

臨床研究終了後の追跡調査の方法	研究終了後も定期的外来診療により合併症の有無,有効性について評価を行い,カルテに記載するとともに追跡調査のデータとして保管する. なお,院内救急部や近接救急指定病院などとの連携の下,速やかに対応できる体制を構築する.臨床研究終了後の追跡調査期間は「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」にもとづき,研究終了後10年間以上とし,定期的な外来受診を促す.この期間の有害事象に関しても研究期間内と同様に扱う.
臨床研究に伴う補償	
補償の有無	無
補償が有る場合,その内容	本治療により障害や疾病などの損害を被った時には誠意をもって適切な
	治療を行うが,それ以外の金銭的な補償はない.
個人情報保護の方法	
連結可能匿名化の方法	治療者の同定は登録番号,イニシャルを用いて行うことにより個人情報の漏洩を防ぐ.
その他	本研究にかかわる者は被験者の個人情報の保護に最大限の努力を払わなければならない. また,本研究に関与した者は原資料の直接閲覧などにより被験者の個人情報に係る事項を知り得た場合にも,その内容をいかなる第三者に漏洩してはならない.
その他必要な事項 (細則を確認してください)	①費用
	臨床研究10例は細胞分離,保管費用,細胞の搬入,品質検査費用は全て無償とする. その他の当該臨床研究にかかる費用についても高知大学医学部が負担する.
	②既に実施されているヒト幹細胞臨床研究と比較して新規性が認められる事項
	アメリカデューク大学で脳性麻痺等,難治性脳障害児に関する臍帯血幹細胞治療による臨床研究が2005年から開始され,2010年2月で200例が実施されたが,論文は未発表である. 我が国での本研究は当大学が初めてとなる.

1. ヒト 幹 細 胞 臨 床 研 究 実 施 計 画 書

- (1). Martin PL, Carter SL, Kernan NA, Sahdev I, Wall D, Pietryga D, Wagner JE, Kurtzberg J. Results of the cord blood transplantation study (COBLT): outcomes of unrelated donor umbilical cord blood transplantation in pediatric patients with lysosomal and peroxisomal storage diseases. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2006 Feb;12(2):184–94.
- (2). Kurtzberg J, Lyster AD, Sugarman J. Untying the Gordian knot: policies, practices, and ethical issues related to banking of umbilical cord blood. *J Clin Invest*. 2005 Oct;115(10):2592–7. Review.
- (3). Escolar ML, Poe MD, Provenzale JM, Richards KC, Allison J, Wood S, Wenger DA, Pietryga D, Wall D, Champagne M, Morse R, Krivit W, Kurtzberg J. Transplantation of umbilical-cord blood in babies with infantile Krabbe's disease. *N Engl J Med*. 2005 May 19;352(20):2069–81.
- (4). Staba SL, Escolar ML, Poe M, Kim Y, Martin PL, Szabolcs P, Allison-Thacker J, Wood S, Wenger DA, Rubinstein P, Hopwood JJ, Krivit W, Kurtzberg J. Cord-blood transplants from unrelated donors in patients with Hurler's syndrome. *N Engl J Med*. 2004 May 6;350(19):1960–9.
- (5). McGraw P, Liang L, Escolar M, Mukundan S, Kurtzberg J, Provenzale JM. Krabbe disease treated with hematopoietic stem cell transplantation: serial assessment of anisotropy measurements—initial experience. *Radiology*. 2005 Jul;236(1):221–30.
- (6). Ramirez F, et al. Umbilical cord stem cell therapy for cerebral palsy. *Med hypotheses Res*. 2006; 2, 679–686. 2006
- (7). ClinicalTrials.gov Identifier : NCT01072370. Safety and Effectness of Cord Blood Stem Cell Infusion for the Treatment of Cerebral Palsy in Children. Sponsors and Collaborators: Medical College of Georgia, United States, Georgia. Investigators Study Chair: James E Carroll, M.D.
- (8). Akihiko T, Toshihiro S, Hidekazu T, Takayoshi K, Hiroyuki N, Hiroo Y, Yoshitane T, Hiroyuki I, Yoshihiro F, David M. S, Hiroaki N, and Tomohiro M. Administration of CD34+ Cells After Stroke Enhances Neurogenesis Via Angiogenesis in a Mouse Model. *J Clin Invest* 114; 330–338, 2004.
- (9). C. Meier, J. Middelani, B. Wasielewski, S. Neuhoﬀ, A. R-Haerer, M. Gantert, H. R. Dinse, R. Dermietzel, and A. Jensen. Spastic Paresis After Perinatal Brain Damage in Rats Is Reduced by Human Cord Blood Mononuclear Cells. *Pediatr Res* 59; 244–249, 2006.
- (10). Jieli Chen et. Intravenous Administration of Human Umbilical Cord Blood Reduces Behavioral Deficits After Stroke in Rats. *Stroke* 2001; 32; 2682–2688.
- (11). Martina Vendrame et. Anti-inflammatory Effect of Human Cord Blood Cells in a Rat Model of Stroke. *Stem Cells and Development* 14: 595–604, 2005.
- (12). Wiling A. E, et al. : Intravenous versus intrasriatal cord blood administration in a rodent of stroke . *J. Neuro sci*. 73; 296–307, 2003.

1. ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

- (13). Dunyue Lu et. Intravenous Administration of Human Umbilical Cord Blood Reduces Neurological Deficit in the Rat After Traumatic Brain Injury. Cell Transplantation, Vol11, PP. 275-281, 2002.
- (14). BONA, ELSA et al. : Chemokine and Inflammatory Cell Response to Hypoxia-Ischemia in Immature Rats. Pediatric Research. 45(4, Part 1 of 2):500-509, April 1999.
- (15). Marcin Majka et al. : Numerous growth factors, cytokines, and chemokines are secreted by human CD34+cells, myeloblasts, erythroblasts, and megakaryoblasts and regulate normal hematopoiesis in an autocrine/paracrine manner. BLOOD 97(10): 3075-3085, May 2001.
- (16). Franceschini V, Bettini S, Pifferi S, Rosellini A, Menini A, Saccardi R, Ognio E, Jeffery R, Poulosom R, Revoltella RP. Human cord blood CD133+ stem cells transplanted to nod-scid mice provide conditions for regeneration of olfactory neuroepithelium after permanent damage induced by dichlobenil. Stem Cells. 2009 Apr;27(4):825-35.
- (17). Walczak P, Chen N, Eve D, Hudson J, Zigova T, Sanchez-Ramos J, Sanberg PR, Sanberg CD, Willing AE. Long-term cultured human umbilical cord neural-like cells transplanted into the striatum of NOD SCID mice. Brain Res Bull. 2007 Sep 14;74(1-3):155-63. Epub 2007 Jul 10.
- (18). Koike-Kiriyama N, Adachi Y, Minamino K, Iwasaki M, Nakano K, Koike Y, Yamada H, Mukaide H, Shigematsu A, Mizokami T, Matsumura M, Ikehara S. Human cord blood cells can differentiate into retinal nerve cells. Acta Neurobiol Exp (Wars). 2007;67(4):359-65.
- (19). Ma N, Ladilov Y, Moebius JM, Ong L, Piechaczek C, Dávid A, Kaminski A, Choi YH, Li W, Egger D, Stamm C, Steinhoff G. Intramyocardial delivery of human CD133+ cells in a SCID mouse cryoinjury model: Bone marrow vs. cord blood-derived cells. Cardiovasc Res. 2006 Jul 1;71(1):158-69. Epub 2006 Apr 3.
- (20). 小児疾患の診断治療基準 P618～619. 290. 脳性麻痺. 第1版第1刷 東京医学社
- (21). 産科医療補償制度補償請求用専用診断書 財団法人日本医療機能評価機構
- (22). 日本判WISC-III 記録用紙 日本文化科学社, 1998.
- (23). ITPA 言語学習能力診断検査 記録用紙 日本文化科学社, 1993.
- (24). 新版K式発達検査2001 実施手引書, 京都国際社会福祉センター 2001.
- (25). GMFM粗大運動能力尺度(脳性麻痺児のための評価的尺度) 採点用紙 医学書院, 2000.
- (26). GMFM粗大運動能力尺度(脳性麻痺児のための評価的尺度) 付録IV 医学書院, 2000.
- (27). メルクマニュアル 第18版 日経BP社, 2006.
- (28). 縣俊彦編著「EBMのための新GCPと臨床研究」, P74 中外医学社, 1999.
- (29). 第50回世界医師会「ヘルスケアに対する子どもの権利に関するWMAオタワ宣言」1998年10月,カナダ, オタワにて採択.2009年10月,インド,ニューデリーで改正.

1. ヒト 幹 細 胞 臨 床 研 究 実 施 計 画 書

備考1 各用紙の大きさは、日本工業規格A4とすること。

備考2 本様式中に書ききれない場合は、適宜別紙を使用し、本様式に「別紙〇参照」と記載すること。

添付書類（添付した書類にチェックを入れること）

- レ ☐ 研究者の略歴及び研究業績
- レ ☐ 研究機関の基準に合致した研究機関の施設の状況
- レ ☐ 臨床研究に用いるヒト幹細胞の品質等に関する研究成果
- レ ☐ 同様のヒト幹細胞臨床研究に関する内外の研究状況
- レ ☐ 臨床研究の概要をできる限り平易な用語を用いて記載した要旨
- レ ☐ インフォームド・コンセントにおける説明文書及び同意文書様式
- ☐ その他（資料内容： _____ ）

2. 要約とシェーマ

研究課題	「小児脳性麻痺に対する自己臍帯血幹細胞輸血による治療研究」
研究機関	国立大学法人 高知大学医学部
総括責任者	杉浦 哲朗
対象疾患	小児脳性麻痺(年齢 6 ヶ月～2 歳)
ヒト幹細胞の種類	自己臍帯血幹細胞
臍帯血採血機関	国立大学法人 高知大学医学部
実施期間	2011 年 9 月 1 日より 2017 年 8 月 31 日
実施期間及び 対象症例数	症例登録期間を 4 年間とし、実施期間を最終登録症例追跡完了までの 6 年間とする。目標症例数は脳性麻痺疾患 10 例とする。
治療研究の概要	小児脳性麻痺の発達障害の回復については極めて厳しいのが現状である。小児脳性麻痺に対する自己臍帯血輸血療法は米国 Duke 大学小児科カルツバーグ博士によって開発された脳神経系の障害に対する新しい治療方法である。本研究の目的は、自己臍帯血幹細胞を小児脳性麻痺患者に投与し、安全性を評価することである。また、その意義は、脳性麻痺児に対する自己臍帯血幹細胞輸血による身体的機能障害および発達障害を回復させ、患者の生活の質の向上および早期の社会復帰を実現することである。
その他 (海外での状況や 新規性について)	現在、自己臍帯血幹細胞を用いての小児脳性麻痺への治療はアメリカでは、Duke 大学の Dr.Kurtzberg 研究室で Open Study により 200 症例以上実施(2010 年 2 月)。近々、Double Blind test を FDA に申請(Dr.Kurtzberg) 予定。ジョージア医科大学の Dr.James E Carroll が

2010 年 2 月 から FDA 承認 下
(ClinicalTrials.govIdentifier:NCT01072370)で40例を実施予定。
わが国では初めての臨床研究となる。

登録患者

脳性麻痺発症に関しては、2000g 未満の低体重児における脳性麻痺の発生頻度を 1/1000 とした場合、約 40 倍以上の危険率であることが報告されている (*Neuroepidemiology* 1989;8:184-192)。高知大学は高知県の中核病院として、切迫早産・前期破水・胎児機能不全などのハイリスク妊婦を多く受け入れている。年間約 20 例の妊娠 33 週未満の低出生体重児が出生し、その中の約 10% (2 例) に脳質周囲白質軟化症が発症し、その児らが脳性麻痺を発症している。本研究は、高知大学で産科的にハイリスク妊娠と診断される妊婦に対し、出生時に臍帯血を採取し、これを凍結保存して、出生後脳性麻痺と診断された児に解凍し自家投与する新しい臨床研究とする。このようにハイリスク妊娠と診断され、この臨床研究に同意し登録した両親において、その児が生後 6 ヶ月以降 2 歳未満に脳性麻痺と診断された場合に、凍結保存した自己臍帯血を投与し治療を行う。このため、本臨床研究の開始は、児への治療時点ではなく、臍帯血採取の時点となる。臍帯血の採取場所は、高知大学産科婦人科分娩室もしくは大学内手術室である。緊急的な分娩に至ることが十分予想されるため、この同意は事前に行われる。

なお、この臨床研究は、出生後脳性麻痺と診断された児に対して行われる治療であるため、満 2 歳の時点で脳性麻痺と診断されなかった場合には治療行われない。この場合、臍帯血は採血後約 2 年まで保管されるが以後は廃棄されるか、この治療法をより向上させるための研究材料として使用される。

妊娠時登録疾患

出生後、脳性麻痺を発症する可能性が疑われる以下の症例

- ・ 33 週未満の低出生体重児となる可能性が高い場合
- ・ 胎児機能不全が存在する場合
- ・ その他、産科医が脳性麻痺を発症するリスクを強く疑う場合

脳性麻痺としての
診断と観察検査項
目及びスケジュール

1) 臨床的評価：医師による一般神経学的診察と理学療法士による
摂食・嚥下・発達・知能・言語・運動障害の評価

- (1) 発達検査 (新版 K 式発達検査)
- (2) 知能検査 (WISC-III 知能検査)
- (3) 言語検査 (ITPA 言語学習能力診断検査)
- (4) 運動障害程度 (Gross Motor Function Classification System)

2) 臨床検査

- (1) 脳波
- (2) 頭部 MRI
- (3) SPECT
- (4) FDG-PET

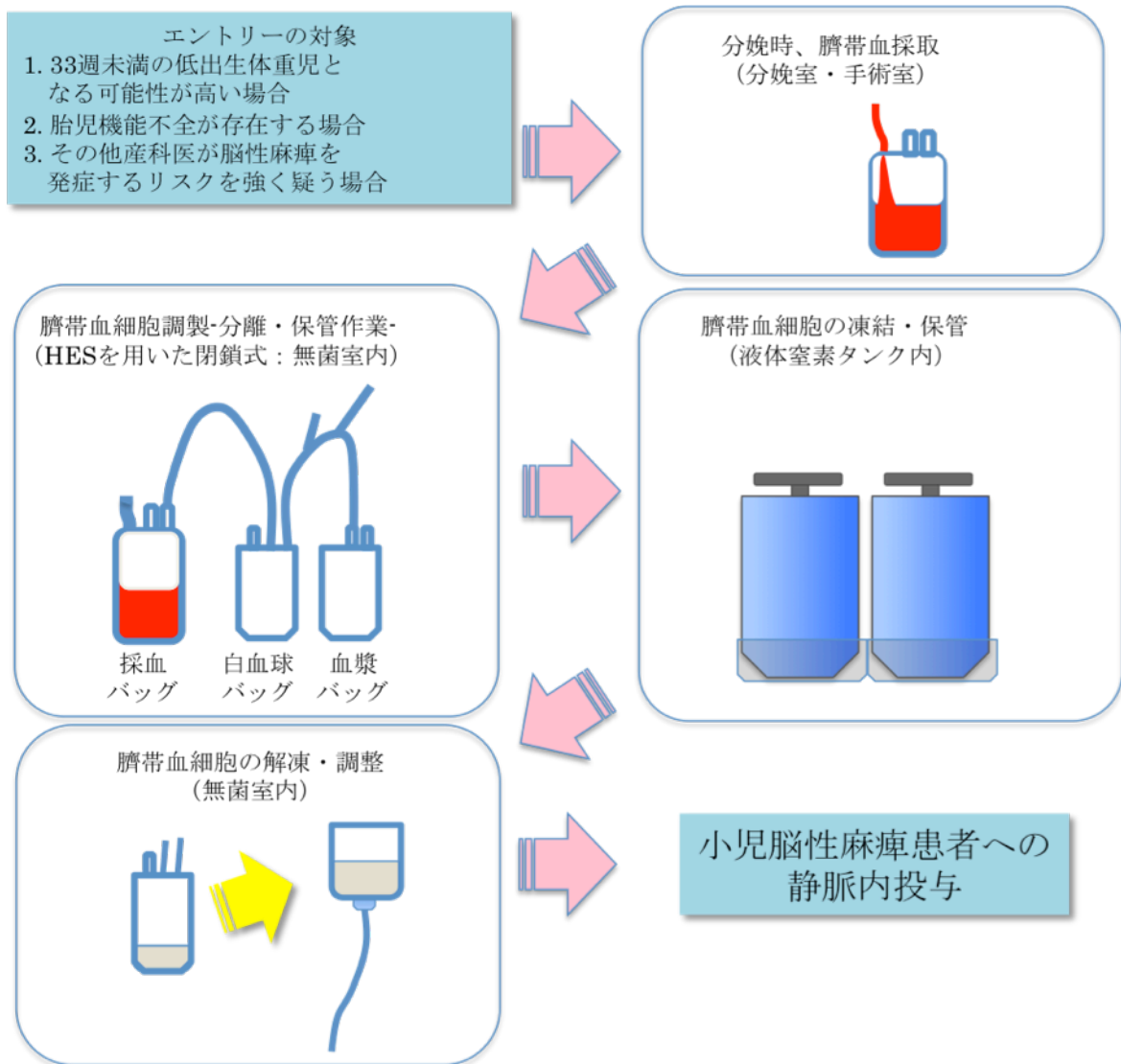
以上を移植前および移植後 3、6、12、18、24 ヶ月に行う。

主要評価項目及び
副次的評価項目

主要評価項目：有害事象の有無、種類、重症度、安全度、発現頻度、
発現時間。

副次的評価項目：医師による一般神経学的検査及び理学療法士によ
る摂食・嚥下・発達・知能・言語・運動障害の評価及び頭部 MRI 等
の画像診断を行う。

臨床研究シエーマ



試験の相 Phase I

安全性の確認を主として、副次的に効果を評価する。

3. 患者説明文書・同意書
/倫理審査委員会関連書類

目次

1. 高知大学医学部附属病院の説明文書
2. 高知大学医学部附属病院の同意書
 - 1) 臨床研究への参加についての同意書
臨床研究への参加についての同意書（代諾者用）
臨床研究への参加についての同意撤回書
 - 2) 臍帯血採取の同意書
臍帯血採取の同意書（代諾者用）
 - 3) 臍帯血投与の同意書
臍帯血投与の同意書（代諾者の方用）

臨床研究に関する説明文書

この研究について

【研究の意義および目的】

本治療の概要

小児の脳性麻痺のような脳神経系の障害はいったん発症してしまうと、現在の標準的な医療では作業療法等、リハビリテーション医療以外には的確な治療方法が残念ながらありません。

この状況に対して、自己の臍帯血輸血療法が考案されました。この方法は2006年米国のデューク大学小児科のカルツバーグ博士が開発した脳神経系の障害に対する新しい治療方法です。臍帯血には私たちの血液の総ての細胞を再生してくれる能力があることは既に実証されています。その後の研究から、臍帯血には神経や血管、肝臓等を再生する能力を有する細胞も多く含まれていることが明らかにされてきました。臍帯血による脳神経障害の治療を試みているデューク大学での臨床研究試験は現在まで（2010年10月）に約200症例の実施例に達し良好な結果で進行中です（現在論文発表の準備中）。しかも、自己臍帯血中の単核球分画の輸血による治療法は安全で、重篤な有害事象の発症は現在まで観察されていません。

脳性麻痺発症に関しては、2000g未満の低体重児における脳性麻痺の発生頻度を1/1000とした場合、約40倍以上の危険率であることが報告されています

（*Neuroepidemiology* 1989;8:184-192）。高知大学においては、高知県の中核病院として、切迫早産・前期破水・胎児機能不全などのハイリスク婦を多く受け入れています。その中で年間約20例の妊娠33週未満の低出生体重児が出生し、その中の約10%（2例）に脳質周囲白質軟化症と呼ばれる脳障害が発症し、その児が脳性麻痺を発症しています。そこで、高知大学では、産科的にハイリスク妊娠と診断される妊婦さんに対し、出生時に臍帯血を採取し、これを凍結保存して、出生後脳性麻痺と診断された子供さんに解凍し自家投与する新しい臨床研究を考案しました。また、このようなハイリスク妊娠と診断され、この臨床研究に同意し登録していただいたご両親において、その子供さんが不幸にして生後6ヶ月以降2歳未満に脳性麻痺と診断された場合に、凍結保存した自己臍帯血を投与し治療に役立てようとするのが目的です。このため、本臨床研究は、治療時点ではなく、臍帯血採取の時点から開始されることをご了承下さい。臍帯血の採取場所は、高知大学産科婦人科分娩室、もしくは大学内手術室となります。緊急的な分娩に至ることが十分予想されるため、この同意は事前に行われることとなります。

なお、この臨床研究は、脳性麻痺と診断されたお子さんに対して行われる治療であるため、登録された方でも満2歳の時点での時点で脳性麻痺と診断されなかったお子さん

には、臍帯血幹細胞投与の必要はないため、治療行われません。この場合、臍帯血は採血後約2年まで保管され、以後は廃棄されるか、この治療法をより向上させるための研究材料として使用されます。

【研究の方法】

臍帯血の確認と調整方法

まず、第一に本治療に使用する細胞が間違いなく、お子さんご自身の臍帯血由来のものであることを確認する必要があります。お子さんの血液細胞と保存中の臍帯血細胞との組織適合性抗原（MHC/HLA）を照合致します。この試験に合格した細胞のみが本治療に使用可能となります。

お子さんの臍帯血からの細胞の分離・解凍・細胞液の調整など血液と細胞を取り扱う過程はすべて高知大学の無菌室内に設置されたクリーンベンチ内で行います。

お子さんの臍帯血は超低温で凍結保存されております。これを正しい方法で凍結融解し、お子さんに投与可能な状態に調整します。

本治療の進め方

本治療の施行にあたっては、まず入院の上お子さんの病気の状態や他の身体的な状況を1～2日かけて検査いたします。その検査によって治療の適応と判断されますと治療を行います。お子さんご自身の臍帯血細胞を調整し、規定の細胞数を5%自己血漿を含む15mlの注射用の生理食塩水と共に静脈から約15分掛けて、点滴投与致します。その後約100～200mlの生理食塩水を点滴いたします。この間は安静を保つ様にお願い致します。その後、4時間は適時経過観察し、翌日もしくは翌々日には帰宅していただきます。

治療後の検査と評価

本治療を実施後、一年を経過した時点で検査のために必ず来院して頂く必要があります。この検査は本治療の効果を客観的に評価するために是非とも実施させて頂きたくご協力をお願いいたします。できれば、術後6ヶ月にも検査にご協力いただける事が望ましいと考えております。

【予測される研究の結果】

現状では小児脳性麻痺に対する有効な治療法がありませんが、臍帯血幹細胞輸血を受けることにより、身体・精神の機能回復が促進される可能性があります。

【研究期間】

この研究は、平成23年2月1日より平成27年1月31日まで実施される予定です。

【研究者】

研究実施責任者／氏名： 杉浦 哲朗（所属・職名）検査部・輸血部・教授

研究者等／氏名： 脇口 宏 （所属・職名）小児科・教授

氏名： 前田 長正（所属・職名）産婦人科・准教授

【研究に関する資料の提供】

あなたのご希望に応じて、被験者の個人情報保護や研究の独創性の確保に支障がない範囲で、この研究の研究計画および研究方法についての資料を入手または閲覧することができます。

この研究への参加について

【あなたにこの研究への参加をお願いする理由】

ハイリスク妊娠であり、出生児が脳性麻痺となる危険性が否定されないため。

【この研究により期待される利益】

予測される成果

臍帯血幹細胞輸血を施行することで、胎内および出生時に障害された側脳室周囲の神経幹細胞を賦活化し、脳障害児の身体・精神発達を促すことが期待できる。現在、神経再生の治療として、札幌医科大学と国立循環器病センターで脳梗塞患者に対して骨髄間葉系幹細胞の静脈投与を用いた臨床治験が始まっている。また、骨髄間葉系幹細胞と同様に、臍帯血幹細胞もラットの脳梗塞に投与して行動学的に改善効果があることが複数の施設で報告されている（Chen, et al. 2006, Vendrame, et al. 2005, Willing, et al. 2003：文献2-4）。これら幹細胞の作用機序として、1）神経再生作用、2）サイトカインによる神経保護効果、3）血管神経作用、4）栄養因子の放出、5）内因性の神経幹細胞の賦活化などの複数の作用機序が考えられている。脳梗塞の臨床研究は成人の脳卒中後遺症が対象として始まったが、その幹細胞投与の脳内作用機序ならびに脳の可塑性と発達の臨界期（敏感期）を考慮すると、新生児脳卒中後遺症による小児脳性麻痺に対して臍帯血幹細胞輸血を施行することは、成人と同等かそれ以上の効果が期待できる治療法であると予測できる。実際、小児脳傷害に対して臍帯血幹細胞投与後、改善例や著効例が報告され初めている（Ramirez, et al, 2006 文献1）、Wang, et al：2007 第49回米国血液学会報告、Kurtzberg, et al：2007 臨床研究実施中）。

【この研究への参加に伴う危険または不快な状態】

安全性について

1) 投与細胞について

自己の臍帯血の幹細胞分画を投与する治療方法は、原理的には自己成分輸血と同じような医療行為であります。悪性腫瘍の治療目的では同種臍帯血移植は広く全世界的に標準治療として既に確立している状況です。同種臍帯血移植の場合には他人の臍帯血を移植するので、細胞性免疫機構が発動し時として重篤な有害事象アナフィラキシー、遅延型アレルギー、移植片対宿主病：GVHD 等）を伴う場合も予想されています。

一方、自己臍帯血移植の場合には理論的にも重篤な免疫反応の発生は考えにくく発生をみた事例はこれまでのところ一例も報告されていません。自己臍帯血のステムセル分画を投与する治療方法は、その安全性に関して十分な配慮と手技の下で実施されれば、安全な医療行為であるといえます。

2) 臍帯血の細菌汚染、ウイルス感染

臍帯血は採取保存時に細菌の汚染に関する検査を実施し、検査基準に照らして、陰性の場合のみ保存されております。ウイルス感染性についての検査は、保管臍帯血が治療に使用される場合に、臍帯血提供者の末梢血の検査を実施し、感染のないことを確認した上で、治療に使用しています。

3) 凍結補助剤（DMSO）の混入

臍帯血細胞に限らず細胞を凍結保存する場合に凍結補助剤を一定量添加する必要があります。法的には安全な量が一人当たり一回 3ml までと規定されております。今回、患者さんに投与するのはその 1/10 以下、つまり 0.2ml 以下であります。しかし、最近 DMSO は特に小児の脳神経細胞に対して、選択的に細胞死を引き起こすという論文¹⁾が発表されました。そのため、投与細胞の調製時に生理食塩水で洗浄し、DMSO を除去しています。ただし、翌日患者さんの吐く息（呼気）にニンニク臭を感じられる場合があります。ただしこの場合でも短時間で消失します。

4) 免疫反応に伴う症状の出現

自己の臍帯血細胞を用いて、免疫反応が発症することは考えにくいことです。万一に備えてはおりますが、ステロイドや抗アレルギー剤等の対症療法で充分コントロール可能です。

【試料等（検体やデータ）の保存及び使用方法並びに保存期間】

研究終了後の検体の取り扱いについて

本治療の治療効果判定としての試料は、研究終了後速やかに破棄します。ただし試料提供者が同意した場合、試料は、匿名化されたまま厳重に保存され、原則として本研究のために使用されます。もし同意していただければ、将来の研究のための貴重な資源として、研究終了後も匿名化されたまま（保存期間を記載）平成 36 年 8 月 31 日まで保管させていただきます。

将来、試料を医学研究に用いる場合には、改めて研究計画書を提出し、倫理委員会の承認を受けます。

【個人情報の取り扱い】

個人情報の保護

お子さんの診療記録（カルテ）は高知大学医学部附属病院で保存、管理し、秘密は厳守されます。治療者の同定は登録番号、イニシャル、生年月日、カルテ番号を用いて行うことにより個人情報の漏洩を防ぎます。

【研究のための費用】

費用負担について

症例対象者の細胞分離、凍結保存、解凍、細胞液の調整、品質検査は無償とします。当該臨床研究において、自己臍帯血を投与するための入院費用は、高知大学附属病院が負担します。

【研究と企業・団体との関わり】

この研究は、高知大学医学部附属病院で行う臨床研究であるため、企業・団体との関わりはありません。

【研究に伴う補償】

この研究に参加することで健康被害等の有害事象が生じる可能性はないため、研究に伴う特別な補償はありません。

ただし、この研究に参加したことによって健康被害等の有害事象が生じた場合、医療費等について特別な補償はありませんが、誠意を持って早急かつ適切な治療を行います。

【研究への参加の任意性】

この研究への参加は任意です。あなたの自由な意思が尊重されます。研究に参加しないことによって、今後の診療で不利益な対応を受けることはありません。

いったん参加に同意した場合でも、いつでも不利益を受けることなく同意を撤回することができます。その場合、提供していただいた検体やその検体を調べた結果は廃棄され、それ以降は診療情報が研究のために用いられることもありません。ただし、同意を撤回したときすでに研究成果が論文などで公表されていた場合や検体が完全に匿名化されて個人が特定できない場合などには、検体を調べた結果を廃棄できないこともあります。

【研究成果の公表】

この研究で得られた成果を専門の学会や学術雑誌に発表する可能性があります。成果を発表する場合には、研究に参加していただいた方のプライバシーに慎重に配慮します。個人を特定できる情報が公表されることはありません。

【知的財産権の帰属】

この研究の成果により特許権等の知的財産権が生じる可能性があります。その権利は、国立大学法人高知大学等の研究機関に帰属し、被験者の方には帰属しません。

【連絡先】

○ この研究に関する問い合わせ先

施設研究責任医師

氏名 杉浦 哲朗 (教授)

診療科 検査部・輸血部 連絡先 088-880-2465

担当医師

氏名 前田 長正 (准教授)

診療科 産婦人科 連絡先 088-880-2383 (PHS 36331)

以上の内容をよくお読みになってご理解いただき、この研究に参加することを同意される場合は別紙の同意書に署名または記名・押印し、日付を記入して担当者にお渡し下さい。

*この研究は高知大学医学部倫理委員会の審査を経て医学部長の承認を得ています。

引用文献

- ¹⁾ Jennifer L. H, Karen L, Kevin K. N, John W. O, Charles F. Z, Steven M, Nuri B. F. Dimethyl sulfoxide (DMSO) produces widespread apoptosis in the developing central nervous system. Neurobiology of Disease. 2009; 34: 1-10.

臨床研究への参加についての同意書

高知大学医学部長 殿

わたしは、研究名「小児脳性麻痺に対する自己臍帯血幹細胞輸血」に関する以下の事項について説明を受けました。

- ☐ 研究の意義および目的
- ☐ 研究の方法
- ☐ 予測される研究の結果
- ☐ 研究期間
- ☐ 研究を実施する研究者
- ☐ 研究に関する資料の提供
- ☐ 研究への参加をお願いする理由
- ☐ 研究により期待される利益
- ☐ 研究に伴う危険または不快な状態
- ☐ 試料等（検体やデータ）の保存及び使用方法並びに保存期間
- ☐ 個人情報の取り扱い（参加者のプライバシーの保護に最大限配慮すること）
- ☐ 研究のための費用
- ☐ 研究と企業・団体との関わり
- ☐ 研究に伴う補償または健康被害等が生じた場合の対応
- ☐ 研究への参加の任意性（研究の開始前・開始後に関わらず同意をいつでも撤回でき、撤回しても何ら不利益を受けないこと）
- ☐ 研究成果の公表
- ☐ 知的財産権の帰属
- ☐ 問い合わせ連絡先

これらの事項について確認したうえで、この研究に参加することに同意します。

平成 年 月 日

参加者署名または記名・押印 _____ 印 _____

本臨床研究に関する説明を行い、自由意思による同意が得られたことを確認します。

説明担当者氏名・職名 _____ 印 _____

同意書 1-2

臨床研究への参加についての同意書（代諾者の方用）

高知大学医学部長 殿

わたしは、研究名「小児脳性麻痺に対する自己臍帯血幹細胞輸血」に関する以下の事項について説明を受けました。

- ☐ 研究の意義および目的
- ☐ 研究の方法
- ☐ 予測される研究の結果
- ☐ 研究期間
- ☐ 研究を実施する研究者
- ☐ 研究に関する資料の提供
- ☐ 研究への参加をお願いする理由
- ☐ 研究により期待される利益
- ☐ 研究に伴う危険または不快な状態
- ☐ 試料等（検体やデータ）の保存及び使用方法並びに保存期間
- ☐ 個人情報の取り扱い（参加者のプライバシーの保護に最大限配慮すること）
- ☐ 研究のための費用
- ☐ 研究と企業・団体との関わり
- ☐ 研究に伴う補償または健康被害等が生じた場合の対応
- ☐ 研究への参加の任意性（研究の開始前・開始後に問わず同意をいつでも撤回でき、撤回しても何ら不利益を受けないこと）
- ☐ 研究成果の公表
- ☐ 知的財産権の帰属
- ☐ 問い合わせ連絡先

これらの事項について確認したうえで、（研究参加者氏名： ）がこの研究に参加することに同意します。

平成 年 月 日

代諾者署名または記名・押印 _____ 印

研究参加者との関係（ ）

本臨床研究に関する説明を行い、自由意思による同意が得られたことを確認します。

説明担当者氏名・職名 _____ 印

同意書 1-3

同 意 撤 回 書

高知大学医学部長 殿

わたしは、研究名「小児脳性麻痺に対する自己臍帯血幹細胞輸血」への参加に同意し同意書に署名しましたが、その同意を撤回することを高知大学医学部検査部・輸血部の研究者 杉浦 哲朗 に伝え、ここに同意撤回書を提出します。

平成 年 月 日

(参加者署名または記入・押印)

氏 名 _____ 印 _____
生年月日 _____
住所・連絡先 _____

(代諾者署名または記入・押印)

代諾者氏名 _____ 印 _____
被験者（患者）との続柄 _____
生年月日 _____
住所・連絡先 _____

本研究に関する同意撤回書を受領したことを証します。

所 属 _____
担当者名 _____ 印 _____

臍帯血採取の同意書

高知大学医学部長 殿

わたしは、研究名「小児脳性麻痺に対する自己臍帯血幹細胞輸血」への参加に同意しました。

この臨床研究への参加についての説明文を確認し了承した上で、出産時に臍帯血を採取することに同意します。

平成 年 月 日

参加者署名または記名・押印_____印_____

本臨床研究に関する説明と、出産時に臍帯血を採取することの説明を行い、自由意思による同意が得られたことを確認します。

説明担当者氏名・職名_____印_____

同意書 2-2

臍帯血採取の同意書（代諾者の方用）

高知大学医学部長 殿

わたしは、研究名「小児脳性麻痺に対する自己臍帯血幹細胞輸血」への参加に同意しました。

この臨床研究への参加についての説明文を確認し了承した上で、出産時に臍帯血を採取することに同意します。

これらの事項について確認したうえで、（研究参加者氏名： _____）が
この研究に参加し、出産時に臍帯血を採取することに同意します。
平成 ____ 年 ____ 月 ____ 日

代諾者署名または記名・押印 _____ 印 _____

研究参加者との関係（ _____ ）

本臨床研究に関する説明を行い、自由意思による同意が得られたことを確認します。

説明担当者氏名・職名 _____ 印 _____

同意書 3-1

臍帯血投与の同意書

高知大学医学部長 殿

わたしは、研究名「小児脳性麻痺に対する自己臍帯血幹細胞輸血」への参加に同意しました。

この臨床研究への参加についての説明文を確認し了承した上で、児に臍帯血を投与することに同意します。

平成 年 月 日

参加者署名または記名・押印_____印_____

本臨床研究に関する説明と、出産時に臍帯血を採取することの説明を行い、自由意思による同意が得られたことを確認します。

説明担当者氏名・職名_____印_____

同意書 3-2

臍帯血投与の同意書（代諾者の方用）

高知大学医学部長 殿

わたしは、研究名「小児脳性麻痺に対する自己臍帯血幹細胞輸血」への参加に同意しました。

この臨床研究への参加についての説明文を確認し了承した上で、児に臍帯血を投与することに同意します。

これらの事項について確認したうえで、（研究参加者氏名： ）が
この研究に参加し、児に臍帯血を投与することに同意します。

平成 年 月 日

代諾者署名または記名・押印 _____ 印

研究参加者との関係（ ）

本臨床研究に関する説明を行い、自由意思による同意が得られたことを確認します。

説明担当者氏名・職名 _____ 印