

「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—

研究実施計画書

医療機関の管理者

高知大学医学部附属病院

病院長 執印 太郎

実施責任者

小児科 教授 藤枝 幹也

改訂履歴

版数	改訂日	改訂理由
第 1.0 版	2019 年 6 月 10 日	新規作成

目次

1. 臨床研究の実施体制	8
2. 用語の定義 本研究では用語を以下のように定義する	10
3. 研究の概要	11
4. 研究の背景	14
4.1. 対象疾患について	14
4.2. 対象疾患の治療方法について	14
4.3. 現在の治療の課題	14
4.4. これまでの研究について	15
4.5. 当該研究に用いる再生医療等に関する情報	16
4.5.1. 当該細胞の名称	16
4.5.2. 当該特定細胞加工物の名称	16
4.5.3. 由来	16
4.5.4. 同胞臍帯血細胞の現在の使用状況での安全性について	16
4.5.5. 同胞臍帯血細胞の現在の使用状況による利益及び不利益	16
5. 研究の目的	16
6. 研究の内容	16
6.1. 主要目的	16
6.2. 副次目的	16
6.3. 主要評価項目	17
6.4. 副次評価項目 表1を参照。	17
6.5. 研究のデザイン	17
6.6. 研究に用いる細胞について	17
6.7. 細胞バンク（特定細胞加工物製造事業者）について	17
6.8. 当該特定細胞加工物の製造及び品質管理	18
6.9. 最終特定細胞加工物について	18
6.10. 研究のフロー図	19
6.11. 研究対象者の参加予定期間及び観察期間	20
6.12. 研究の流れ	20
6.13. 口腔粘膜自宅採取によるHLA検査について	27
6.14. 調査項目及び臨床検査	28
6.14.1. 研究対象者背景	28
6.14.2. 発達・運動検査	28
6.14.3. 臨床検査	28
6.14.4. 検体量	28

6.14.5. 研究の終了.....	29
6.15. 原資料の特定.....	29
7. 研究対象者の選択基準・除外基準・中止の基準.....	29
7.1. 選択基準.....	30
7.2. 除外基準.....	30
7.3. 輸血基準.....	31
7.4. 研究対象者個々の研究の中止基準.....	31
7.5. 研究全体の中止基準.....	31
8. 再生医療等を受ける者に対する治療に関する事項.....	32
8.1. 併用薬（療法）についての規定.....	32
8.2. 減量及び休薬についての規定.....	32
9. 有効性の評価に関する事項.....	32
10. 安全性の評価に関する事項.....	32
10.1. 有害事象について.....	32
10.2. 疾病等の取り扱いについて.....	33
10.2.1. 特定認定再生医療等委員会及び厚生労働大臣への疾病等の報告.....	33
10.2.2. 有害事象発生時の研究対象者への対応.....	34
10.2.3. 重篤な有害事象発生時の対応.....	34
11. 統計的な解析に関する事項.....	34
11.1. 目標症例数.....	34
11.2. 解析対象（中止・脱落、欠測値の取扱い）.....	34
11.3. 解析方法.....	35
12. 原資料等の閲覧に関する事項.....	35
13. 品質管理に関する事項.....	35
14. 倫理的な配慮に関する事項.....	36
14.1. 研究対象者・ドナー及び母親に係る臨床上特に重要な知見等の取扱い.....	36
14.2. 予測される利益.....	36
14.3. 予測される負担並びに不利益.....	36
14.3.1. ヒトアルブミン混合溶液使用による不利益.....	37
14.3.2. シクロスポリン投与による不利益.....	37
14.3.3. ハプトグロビン製剤投与による不利益.....	37
14.3.4. 検査に係る静脈麻酔による鎮静の不利益.....	38
14.4. 代諾が適正に行われるための支援.....	368
15. 記録（データを含む。）、試料の取り扱い及び保存に関する事項.....	40
15.1. 記録の作成について.....	40
15.2. 記録・試料の保管について.....	40

15.3. 記録・試料の廃棄について.....	40
15.4. 安全管理方法.....	41
15.5. 情報の新たな研究での利用.....	41
16. 研究の実施に係る金銭の支払及び補償に関する事項.....	41
16.1. 研究対象者の健康被害への対応と補償.....	41
16.2. 研究対象者の費用負担.....	41
17. 研究に関する情報の公表に関する事項.....	41
18. 研究の実施期間に関する事項.....	42
19. 研究対象者等への説明と同意を得る方法.....	42
19.1. 研究対象者と代諾者について.....	42
19.2. ドナーと代諾者について.....	42
19.3. 同意を得る手続き.....	42
19.4. 同意の撤回について.....	44
19.4.1 ドナー等からの臍帯血提供の撤回について.....	44
19.4.2 研究対象者からの同意の撤回について.....	45
20. 研究の適正な実施のために必要な事項.....	45
20.1. 細胞の入手の方法.....	45
20.2. 細胞の安全性に関する疑義が生じた場合の処置.....	45
20.3. 不適合の管理.....	45
20.4. 利益相反.....	45
20.5. 知的財産.....	46
20.6. 教育訓練事項.....	46
20.7. 研究計画書の変更.....	46
21. 参考文献.....	48

別紙1 実施責任者及び再生医療等を行う医師、その他

役割	所属	職名	氏名
実施責任者 (再生医療等を行う医師)	高知大学医学部附属病院 小児科	教授	藤枝 幹也(再生医療等を行う医師)
研究分担医師 (再生医療等を行う医師)	同上 小児科	講師 (新生児室医長)	松下 憲司
	同上 産科婦人科	助教	松島 幸生
	同上 小児科	助教	玉城 涉
(再生医療等を行う医師)	同上 小児科	特任助教	菊地 広朗(再生医療等を行う医師)
	同上 小児科 (高知大学医学部医療学)	特任助教	満田 直美
	同上 小児科	医員	齊藤 志穂(再生医療等を行う医師)
研究分担者 (リハビリ担当)	同上 リハビリテーション部	副部長・技士長	細田 里南
研究分担者 (細胞調製実務者)	同上 輸血・細胞治療部	講師	今村 潤
	同上 輸血・細胞治療部	臨床検査技師	津野 晃正

別紙 2 特定細胞加工物に対する試験及び判定基準

実施日 西暦 年 月 日

実施責任者(自筆)所属 氏名

実施	過程	項目	✓
高知大学	前診察	代諾者及からの同意書を取得していること	
		研究対象者の適格性の確認(感染症検査を含む*2)	
		研究対象者 HLA 検査*1の実施とドナー検体の HLA 検査*1の適合の確認 HLA(A,B,DRB1)が6座中4座以上一致していること	
		研究対象者の血液型検査の実施、ドナーの血液型の確認	
		母親の感染症検査*2結果の適正	
細胞 バンク	製造/保管	当該臨床研究「特定細胞加工物概要書」に基づき製造及び品質管理されていること	
	払出	特定細胞加工物(ドナー検体)の HLA 検査*1と研究対象者 HLA 検査*1の連絡後、払出を実施	
	輸送	細胞バンクによる輸送経過と履歴から適切に輸送されていることを確認	
細胞 バンク/ 高知大学	受領時	輸送容器の温度/外観の適正	
		特定細胞加工物の外観異常(破損、漏れ等)がないこと	
		特定細胞加工物と同封された書類の確認	
高知大学	出庫前保管	保管容器の温度/外観の適正	
	出庫前検査	細胞数検査*3における CD34 陽性細胞数検査実施の適正	
		顆粒球を除く CD45 陽性細胞数が 1.2E+06 個以上であること	
		顆粒球を除く CD45 陽性細胞における生存率が 60%以上であること	
		無菌検査*4結果が陰性 ウイルス検査*5結果が感度以下	
診察	臍帯血輸血前の診察・検査*6結果の適正		

*1 HLA 検査:(Luminex 法第2区域)、HLA-A/B/DRB1

*2 感染症検査:HBs 抗原(CLEIA)、HCV 抗体(CLEIA)、HTLV-1 抗体(CLEIA)、HIV-1/2(CLEIA)、梅毒血清反応(LA)が陰性のこと

*3 細胞数検査:(フローサイトメトリー法)、CD45 陽性細胞数、CD34 陽性細胞数、生存率

*4 無菌検査:(日局法準拠、変法チオグリコール酸培地)、好気性菌、真菌、嫌気性菌が陰性のこと

*5 ウイルス検査(血球成分):パルボウイルス B19(PCR 法)、サイトメガロウイルス(PCR 法)が感度以下であること

*6 検査:血液生化学検査・免疫グロブリン IgA IgM IgG、尿検査

1. 臨床研究の実施体制

実施体制 ※該当しない場合は網掛けとする	
再生医療等を行う医療機関名	高知大学医学部附属病院
再生医療等を行う医療機関の管理者・職名	執印 太郎 / 病院長
実施責任者の氏名・職名	藤枝 幹也/ 小児科 教授
医療機関の所在地	〒783-8505 高知県南国市岡豊小蓮 185-1
連絡先	088-866-5811
再生医療等を行う医師の氏名・職名	別紙 1 参照
データマネジメントに関する責任者	西本 博之/ 高知大学医学部附属病院 データマネジメント 次世代医療創造センター データマネジメント部門
統計解析に関する責任者	黒岩 朝/ 統計担当 高知大学医学部附属病院 次世代医療創造センター データマネジメント部門
モニタリングに関する責任者	田中 理子/ モニター 高知大学医学部附属病院 次世代医療創造センター データマネジメント部門
監査に関する責任者	
研究・開発計画支援担当者	
調整・管理実務担当者	田井 麻美 / 調整・高知大学医学部附属病院 管理実務担当 次世代医療創造センター データマネジメント部門
実施責任者・再生医療等の提供を行う医療機関の管理者以外の研究を統括する者	
その他臨床研究に関連する臨床検査施設並びに医学的及び技術的部門・機関の名称及び所在地	
開発業務受託機関に業務を委託する場合には開発業務受託機関の名称及び所在地並びに委託する業務の内容及び監督方法	
特定細胞加工物製造事業者	株式会社ステムセル研究所

	〒 105-0004 東京都港区新橋 5-22-10 松岡田村町ビル 2F 施設番号 FA3150022
症例検討委員会	執印 太郎 高知大学医学部附属病院病 院長 前田 長正 高知大学医学部附属病院 産科婦人科 教授 相良 祐輔 高知大学医学部附属先端医 療学推進センター 名誉センター長・名誉教授 横山 彰仁 高知大学医学部附属病院 呼吸器・アレルギー内科教授
問い合わせ先	研究実施事務局 高知大学医学部小児思春期医学教室 〒783-8505 高知県南国市岡豊小蓮 185-1 TEL: 088-880-2355 FAX: 088-880-2356 E-mail: XXXXXXXXXX

2. 用語の定義 本研究では用語を以下のように定義する

臍帯血	細胞バンクに凍結保存(以下、「保存」という。)されている臍帯血及び「特定細胞加工物概要書」に基づき製造及び管理される以前のものをいう。
同種臍帯血	人(ヒト)由来の臍帯血をいう。
同胞臍帯血	母親を同一とする同胞の臍帯血をいう。
自家臍帯血	受血する者自身の臍帯血をいう。
臍帯血細胞	臍帯血有核細胞をいう。
同胞間臍帯血細胞輸血	研究課題名にのみ適用。同胞臍帯血細胞を同胞に輸血することをいう。
検査用保管検体	本研究で使用する同胞臍帯血が「特定細胞加工物に対する試験及び判定基準」に適合しているかの検査目的で細胞バンクより送られてくる同胞臍帯血の一部。
ドナー	細胞提供者。研究対象者に輸血する臍帯血が採取され保管されている児のことをいう。本研究でのドナーは研究対象者の血縁関係にある兄弟・姉妹(以下「同胞」という。)である。
ドナー等	細胞提供者である児及びその親権者等である代諾者双方を示すことをいう。
研究対象者	再生医療等を受けるもののこと。 ドナーの臍帯血を受血する患児のことをいう。
研究対象者等	研究対象者及びその親権者である代諾者双方を示すことをいう。
特定細胞加工物	特定細胞加工物に対する試験及び判定基準を満たしたものをいう。
最終特定細胞加工物	特定細胞加工物の最終調製が終了したものをいう。
臍帯血輸血	最終調製済みの特定細胞加工物を輸血することをいう。
細胞バンク	厚生労働省に届出を行っている民間バンク(プライベートバンク)をいう。
特定細胞加工物製造事業者	厚生労働省の許可のおりている再生医療等に用いられる細胞加工物のうち再生医療等製品であるもの以外の製造について厚生労働省の許可を受けた施設をいう。
細胞調製実務者	当院輸血・細胞治療部(以下「輸血・細胞治療部」という。)に所属する細胞を扱う実務者で、再生医療技術の教育訓練を受けた者をいう。

症例検討委員会	実施責任者等から独立した臍帯血輸血の妥当性及び安全性等についての検討を行う委員会をいう。
---------	--

3. 研究の概要

研究課題名	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—
研究の主旨	本研究の目的は、同胞臍帯血細胞の輸血における安全性を確認することにある。副次的に脳性麻痺などの脳障害に対する効果を確認する。
主要目的	臍帯血輸血の安全性評価
主要評価項目	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
副次目的	脳性麻痺などの脳障害に対する効果 発達と運動障害の評価及び頭部 MRI・脳波等の臨床検査について治療実施前後の比較を行う。また、それらと HLA 適合数及び顆粒球を除いた CD45 陽性細胞数との関連について探索する。 但し、金属の植込み等の理由で MRI 撮影ができない症例のみ CT 画像での比較を行う。
副次評価項目	1)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)と運動障害(粗大運動能力尺度)の輸血前(入院日から輸血当日まで)、輸血後(退院日、輸血 6、12、24 か月後)の変化 2)脳波の輸血前(入院日から輸血当日まで)、輸血後(退院日、輸血 6、12、24 か月後)の変化 3)頭部 MRI 画像の輸血前(入院日から輸血当日まで)、輸血後(退院日、輸血 6、12、24 か月後)の変化(但し、金属の埋め込み等の理由で MRI 撮影ができない症例のみ CT 画像を代用する。) 4) 上記 1) - 3) と顆粒球を除いた CD45 陽性細胞数との関連性 5) 上記 1) - 3) と HLA(A, B, DRB1)一致数との関連性
研究デザイン	単群無対照オープン試験
使用する特定細胞加工物	同胞臍帯血細胞

併用禁止薬 併用禁止療法	本研究では、シクロスポリン投与を行うため、入院前後1か月は予防接種を控える。 本研究では、シクロスポリン投与を行うため、投与期間はシクロスポリンに相互作用のある薬剤の休薬が必要になる。とくに生ワクチン、タクロリムス(外用を除く)、ピタバスタチン、ロスバスタチン、ボセンタン、アリスキレン、アスナプレビル、バニプレビル、グラゾプレビル、ペマフィブラートは併用禁忌とされるため休薬できない場合は、不適合症例となる。
対象	<p>(選択基準)</p> <p>1)細胞バンクに同胞ドナーの臍帯血を保管している以下のいずれかの診断をうけている1歳以上7歳未満の症例</p> <p>①脳性麻痺の診断をうけている症例</p> <p>②中等症以上の低酸素性虚血性脳症の診断を受けている症例</p> <p>2)細胞バンクに保存されている同胞臍帯血と研究対象者のHLA(A,B,DRB1)が6座中4座以上一致していること</p> <p>3)研究対象者及びドナーの代諾者からの同意の得られる症例</p> <p>(除外基準)</p> <p>1)遺伝子疾患がドナーまたは研究対象者で確認された症例</p> <p>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とする。</p> <p>3)ステロイド・ヒトアルブミン製剤・シクロスポリン及びハプトグロビン製剤にアレルギー反応のある症例</p> <p>4)シクロスポリン投与期間中、シクロスポリン併用禁忌の薬剤が休薬できない症例</p> <p>5)肝臓や腎臓に障害のある症例</p> <p>6)免疫不全の診断を受けている症例</p> <p>7)臨床的にコントロールされていないてんかん</p> <p>8)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(CLEIA)、梅毒血清反応(LA))が陽性と確認された症例</p> <p>9)コルヒチンを服用中の症例</p> <p>10)神経ベーチェット病の症例</p> <p>11)母親での感染症(HBs抗原(CLEIA)、HCV抗体(CLEIA)、HTLV-1抗体(CLEIA)、HIV-1/2(CLEIA)、梅毒血清反応(LA))が陽性と確認された症例</p> <p>12)保管用検体の無菌検査(好気性菌、嫌気性菌、真菌)で陽性が認められた症例、パルボウイルスB19、サイトメガロウイルスが感度以上と認められた症例</p> <p>13)医師が不適格と判断した症例</p> <p>14)研究対象者及びドナーの代諾者からの同意の得られない症例</p>
輸血基準	特定細胞加工物が「特定細胞加工物に対する試験及び判定基準」(別紙2)に適合していること

有核細胞

臨床研究の説明

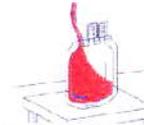
方法

細胞バンク ドナーの臍帯血について

ドナー出産時産科施設臍帯血採取の
説明・同意取得



分娩時、臍帯から臍帯血を30ml以上
採取後、細胞バンクに移送



分娩室

臍帯血から有核細胞を分離・回収



セルプロセッシングセンター



有核細胞

細胞が入った凍結バックを
液体窒素タンクで凍結・保管



払い出し時、細胞数・HLA検査

高知大学医学部
附属病院

検査用保管検体

輸血用臍帯血を高知大学医学部附属病院へ搬送

臨床研究の
説明・同意取得
*検査用保管検体
HLAマッチ確認
ウイルス細菌検査
細胞数検査

細胞バンクへ
輸血用臍帯血移送依頼

細胞を融解



クリーンベンチ内

2.5%トアルブミン＋
5%デキストラン液で
溶解あるいは洗浄後、
最終計100mLになる
よう生理食塩水ボ
トルに充填

脳性麻痺患者へ輸血



対象
1歳以上7歳未満、
予定症例数:5例

目標症例数

5例

研究期間

<登録期間>

jRCT 公表日(厚生労働大臣受理日)～2022年3月末

<観察期間>

jRCT 公表日(厚生労働大臣受理日)～2024年9月末(総括報告書の概要をjRCTに公表した日)

研究参加期間

約26か月 輸血前約8週間+輸血後24か月

問い合わせ先

研究実施事務局

高知大学医学部小児思春期医学教室

	〒783-8505 高知県南国市岡豊小蓮 185-1 TEL: 088-880-2355 FAX: 088-880-2356 E-mail: [REDACTED]
--	---

4. 研究の背景

4.1. 対象疾患について

<脳性麻痺>

1968年 旧厚生省脳性麻痺班定義

「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、しかし変化しうる運動及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滞は除外する。」
主な原因は、脳室周囲白質軟化症(PVL)、低酸素性虚血性脳症(障害)(HIE)、仮死、脳梗塞、大脳皮質形成異常、核黄疸である。

<中等症以上の低酸素性虚血性脳症>

1976年 Arch Neurol

「生後12時間頃から傾眠か鈍麻、筋緊張は軽度低下、姿勢は高度屈曲位、腱反射亢進、ミオクローヌスの存在、Moro反射減弱か不完全、人形の目反射亢進、高度の緊張性頸反射、痙攣などを認める。」

4.2. 対象疾患の治療方法について

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。てんかんについては抗痙攣薬での内科的治療が可能なものがあるが、機能維持のためのリハビリテーションが治療の中心となる。また成長に伴い股関節脱臼や体格変形、疼痛、関節拘縮などを合併し大きく日常生活が制限される。合併症の予防のため早期からリハビリテーション、ボツリヌス療法、バクロフェン髄注療法、整形外科手術が試みられている。

4.3. 現在の治療の課題

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。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。

4.4. これまでの研究について

我々は動物モデルを用いた実験から、強い低酸素環境後の血流再還流が起こる時、発生する活性酸素、活性窒素、活性脂質などによって、脳組織障害が発症する事を見出し¹⁾、臍帯血中の幹細胞は、輸血後、脳関門を通過し、脳組織障害部に到達し、脳組織障害部位に遊走・生着し、再生修復に関わる事を提示した²⁾。一方海外では、Duke 大学 Kurtzberg らが臍帯血幹細胞輸血の有効性の臨床報告³⁾⁻¹⁰⁾をしている。彼らによると、2 歳以上の脳性麻痺患者において、粗大運動能力(GMFM-66)の改善度(実測値と運動障害から算出される期待値の差)は、1 年後の比較において、リハビリテーション単独群に対して自家臍帯血細胞投与併用群は有意な差は出なかったが、自家臍帯血細胞高投与群(2×10^7 個/kg 以上群)では、リハビリ単独群や低投与群(2×10^7 個/kg 未満)に比して有意に改善したと報告した¹⁰⁾。また Georgia 医科大学では、脳性麻痺児への自家臍帯血輸血の臨床研究が 2010 年 FDA の認可の下に実施され¹¹⁾、Duke 大学 Cotten らは、在胎 35 週以上の新生児の虚血性脳症に対して、有効性を報告した¹²⁾。一方、虚血性あるいは外傷性脳損傷動物モデルでも自家臍帯血輸血の効果が報告され¹³⁾⁻¹⁸⁾、脳障害児への自家臍帯血輸血は安全であり、神経学的にも、運動機能学的にも改善が十分期待できる医療行為であると考えられる。

海外では、自家臍帯血が保存されていない場合、同種臍帯血輸血が行われておりその安全性が報告されている。¹⁹⁾⁻²⁴⁾ Yang らは、変性疾患に対する同種臍帯血単核球輸血の安全性を評価するため、非造血性変性疾患の 114 人の患者に対して、HLA 不適合の同種臍帯血輸血を行い重篤な有害事象はなく GVHD も認めなかったことを報告している¹⁹⁾。また Laskowitz らによる虚血性脳卒中の成人 10 人に対する HLA 不適合同種臍帯血輸血において、12 か月の追跡においてすべての研究対象者で GVHD を認めずその安全性を報告している²⁰⁾。

脳性麻痺児においても、同種臍帯血輸血の安全性と有効性の報告がみられている²¹⁾⁻²⁴⁾。Feng らは、重症脳性麻痺患児 47 人に対して同種臍帯血輸血を行い重篤な有害事象は認めず、対処療法で改善しており比較的安全であったと結論している²¹⁾。有効性については CHA 大学の Min ら²³⁾が、有意に運動機能及び認知機能の改善を認めている。また HLA については、2 座不一致よりも 1 座不一致が、機能的自立度評価で有意に評価が高かったことから HLA の一致率も重要と報告されている²³⁾。

同大学の Kang ら²⁴⁾は、脳性麻痺児 36 人に対して、同種臍帯血輸血を行い運動能力の改善を報告している。この研究では、臍帯血の細胞数と運動機能の回復と相関がみられた。

これらのことから我々は、2017 年から、厚生労働省の受理のもと「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—(UMIN000024852)を行っている。現在経過観察中であるが、予定症例数 6 例全例で安全性に問題はなく、運動改善効果が観察されている(別添参照)。しかし、わが国でも自家臍帯血を保存している例は少ないため、同種臍帯血を利用した治療法の開発が期待される。

4.5. 当該研究に用いる再生医療等に関する情報

4.5.1. 当該細胞の名称

臍帯血有核細胞

4.5.2. 当該特定細胞加工物の名称

同胞臍帯血細胞

4.5.3. 由来

細胞バンクにて保存されている臍帯血

4.5.4. 同胞臍帯血細胞の現在の使用状況での安全性について

海外では、脳性麻痺に対する同胞間臍帯血投与の臨床研究が行われているが、これまで有害事象の報告はなされていない。

造血幹細胞移植分野においては、同胞間臍帯血移植は数多く実施されており、非血縁間臍帯血移植に比べ急性 GVHD の発症および重症度の低下が報告されている。

国内においては、再生医療分野・造血幹細胞移植分野 共に同胞間臍帯血の利用に関し、参考にできるデータはない。

4.5.5. 同胞臍帯血細胞の現在の使用状況による利益及び不利益

同胞間臍帯血を脳性麻痺患者に投与することで、運動機能の改善、ひいては QOL の向上の可能性がある。

非自己の細胞であることから、投与後に免疫反応が惹起されることが想定されるが、免疫抑制剤の使用によりコントロールすることができる。

保管された臍帯血は、一度にすべて使用するため、将来、他の用途があることが明らかになっても、使用することはできない。

5. 研究の目的

本研究の目的は、同胞臍帯血の輸血における安全性を確認することにある。副次的に脳性麻痺などの脳障害に対する効果を確認する。

6. 研究の内容

6.1. 主要目的

臍帯血輸血の安全性評価

6.2. 副次目的

脳性麻痺などの脳障害に対する効果

発達と運動障害の評価及び頭部 MRI・脳波等の臨床検査について治療実施前後の比較を行う。
また、それらと HLA 適合数及び顆粒球を除いた CD45 陽性細胞数との相関について探索する。
但し、金属の植込み等の理由で MRI 撮影ができない症例のみ CT 画像での比較を行う。

6.3. 主要評価項目

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

6.4. 副次評価項目 表 1 を参照。

- 1) 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)と運動障害(粗大運動能力尺度)の輸血前(入院後から輸血当日まで)、輸血後(退院日、輸血 6、12、24 か月後)の変化
- 2) 脳波の輸血前(入院後から輸血当日まで)、輸血後(退院日、輸血 6、12、24 か月後)の変化
- 3) 頭部 MRI 画像の輸血前(入院後から輸血当日まで)、輸血後(退院日、輸血 6、12、24 か月後)の変化(但し、金属の埋め込み等の理由で MRI 撮影ができない症例のみ CT 画像を代用する。)
- 4) 上記 1) - 3) と顆粒球を除いた CD45 陽性細胞数との関連性
- 5) 上記 1) - 3) と HLA (A, B, DRB1) 一致数との関連性

6.5. 研究のデザイン

単群無対照オープン試験

6.6. 研究に用いる細胞について

細胞バンクにて保存されている同胞臍帯血

当該研究では、受血者である研究対象者と母親を同一とする研究対象者の兄弟・姉妹(ドナー)の臍帯血を同胞臍帯血として用いる。当該研究で用いる同胞臍帯血は、研究対象者等への同意説明時にドナーの年齢が、脳性麻痺がほぼ発現することのない 2 歳以上であることとする。また、研究対象者の設定年齢より、ドナーも同様に低年齢であることが想定されるため、ドナーの臍帯血を使用することについて、ドナーの代諾者より同意を得る事とする。

6.7. 細胞バンク(特定細胞加工物製造事業者)について

厚生労働省に届出をしている臍帯血プライベートバンク事業者(民間臍帯血バンク)は現在、国内には二つの事業者があるが、本研究に協力をしていただける事業者と本学との間で特定細胞加工物製造委託契約を締結して行う。

事業者名	住所
株式会社ステムセル研究所	〒 105-0004 東京都港区新橋 5-22-10 松岡田村町ビル 2F 施設番号 FA3150022

6.8. 当該特定細胞加工物の製造及び品質管理

特定細胞加工物製造事業者における製造及び品質管理は各事業者の手順に従っていることを提供される「臍帯血関連情報書」により確認する。

臍帯血分離記録	母親名、検体番号(ロット番号)臍帯血情報等
細胞試験成績書	ロット番号、 臍帯血の受け入れ時実施検査、出荷時実施検査
使用資材の品質保証書	保証書の添付
HLA 検査結果	ドナーの HLA 検査結果 HLA 遺伝子型(HLA-A,HLA-B,HLA-DRB1) HLA 抗原型(HLA-A,HLA-B,HLA-DRB1)
妊婦健診結果(母親の感染症情報)	母子手帳等付帯情報
細胞の保管状況を示す資料	契約書番号、ロット番号、保管期間、記録文書名 細胞保管状況報告書、温度の逸脱(-150℃以上) など、
衛生環境に関する資料	浮遊微粒子、浮遊菌、付着菌(使用しようとする臍帯血の処理を行った当時の記録)

6.9. 最終特定細胞加工物について

輸送計画書に従い搬入された特定細胞加工物は臍帯血輸血当日まで高知大学医学部附属病院輸血・細胞治療部において液体窒素下で保存する。

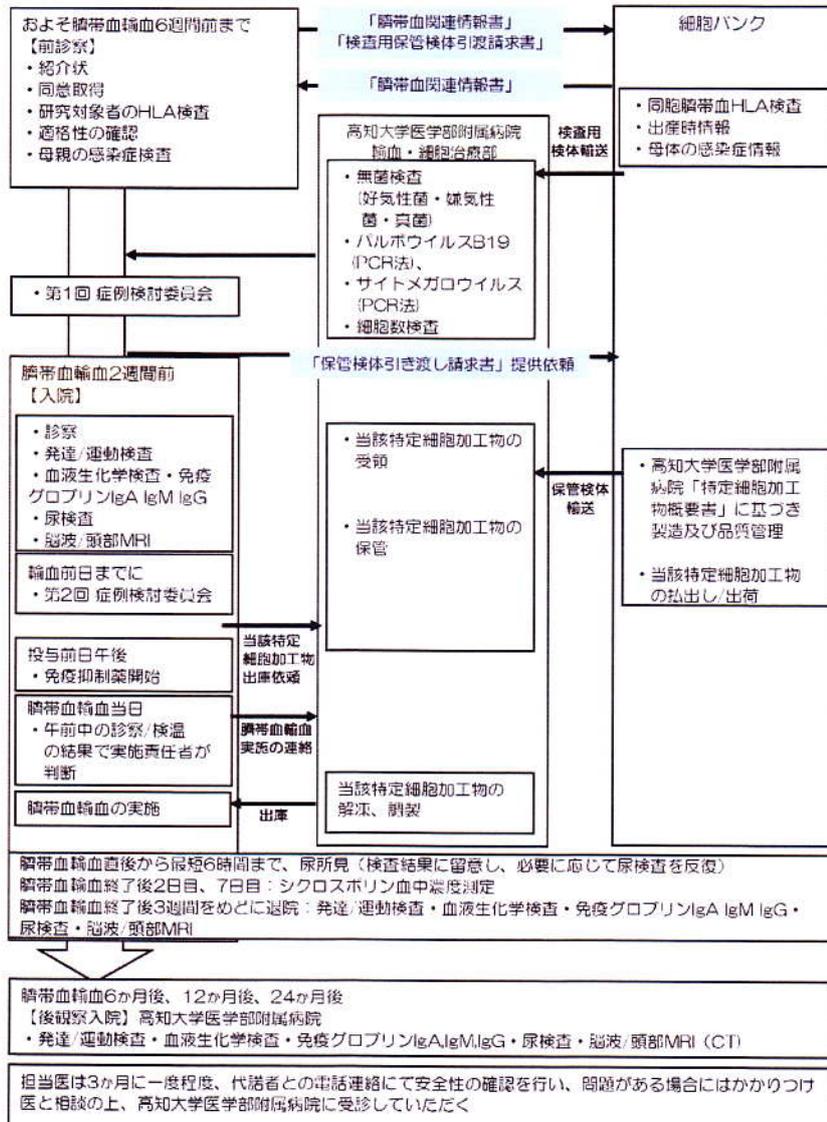
臍帯血輸血当日、細胞調製実務者は最終調製の手順に従い解凍を行い、調製を行う。

6.10. 研究のフロー図

研究参加期間 約26か月

参加期間の内訳：投与前 約8週間 投与後24か月

※前診察以前にHLA検査の希望がある場合には同意説明文書送付し実施責任者より電話にて口頭で説明を行い、文書にて同意の意思を入手した場合に限り、遠隔での検査を実施しその結果を採用する。



6.11. 研究対象者の参加予定期間及び観察期間

研究参加期間 約 26 か月

参加期間の内訳 : 臍帯血輸血前 約 8 週間 臍帯血輸血後 24 か月

6.12. 研究の流れ

1) 【研究参加の同意と細胞提供の同意について

この研究は、ドナーが研究対象者の同胞であり、臍帯血を採取された子は、自ら使用できるはずの自らの臍帯血を当該子の兄弟に提供するため将来の利用ができなくなる。一方、研究対象者はこの研究に参加することで、症状が改善する可能性がある。ドナーと研究対象者はまだ幼く、研究対象者の研究参加、ドナーの細胞提供の同意を本人から得ることはできない。小児を対象とする研究への参加については親権者より代諾を得るが、この研究のようにドナーと研究対象者の利益が相反するような場合は、よりドナーの利益を厚く保護する必要がある。そこで、今はまだよくわからなくとも将来この意思決定により心身に影響を受けるであろうドナーと研究対象者の負担が少しでも軽減されるように、また、このような困難な意思決定をしなければならない親権者を支援するために以下のとおり通常とは異なる形で説明を行う。

① 親権者には、子どもがドナーとなる場合の留意点を十分に説明する。親権者はついつい、研究対象者の方に向きがちになるので、ドナーは不安感や孤独感を感じ問題行動となって現れる場合がある。ドナーが幼くはあっても同胞の病気について十分な説明をしないと蚊帳の外におかれたように感じ、余計に不安になる。ドナーは臍帯血を提供しても研究対象者の症状が改善しなければ、自分の臍帯血がよくなかったのかもしれないと感じるし、提供しなくても、将来、あの時提供していれば研究対象者の症状は改善したかもしれないと思う。新たな採取はなくともドナーの精神に与える影響は計り知れない。親権者には、ドナーにも相当の不利益があることをご理解いただき、配慮を願う。

② 説明は、実施責任者または研究担当医師、臨床心理士、カウンセラー、看護師等から3名以上のチームで行う。研究を実施する医師だけではなく、臨床心理士、カウンセラー、看護師等が参加することで、親権者、ドナー、研究対象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。説明から代諾にいたる経緯は詳細に記録に残す。

③ ドナーへの説明は代諾者である親権者も同席する。その際に、ドナーの利益をより保護し、親権者の決定をドナーの立場からサポートするために、第三者がドナーの利益を代弁する者として説明に立ち会う。

第三者は研究グループに参加していない当院の臨床倫理コンサルティングチームに属する者とする。臨床倫理コンサルティングチームは、当院において、治療やケアが患者さんの尊厳や利益を守れているかどうかを担当している医療チーム以外の視点から判断し、様々な倫理的な問題への解消に向けた支援を行なっている。この研究でも同様の役割を担う。また、ドナーの同意

書には立会人も署名する。

④ ドナーと研究対象者に対しては、児の年齢と発達段階に応じてイラスト等を使い分かりやすく十分に説明する。十分な説明ができたのか、どのように理解をしているのか、自発的意思により賛同しているか、拒否の気持ちはないのかについて、第3者とチームで判断する。アセント文書やイラスト資料には後で連絡ができるよう、連絡先を記入しているので、ご自宅で保管してもらい、成長の過程で読み返していただき、疑問があれば、随時相談を受け付ける。

⑤ ドナーと研究対象者の親権者が同一でない場合など、ドナーが来院することが難しい場合は、WEB や電話で説明を行う。対面よりも判断が難しいため、数回に分けて説明をする場合がある。

親権者等から同意取得し、研究対象者のアセントを得た適格な患児を研究対象者とする。この時点では 7.1. 選択基準の1) を満たすこととする。

匿名化対応表に同意取得順に記載を行い、匿名化コードを付与する。匿名化コードは研究期間を通して使用される。

担当医師は研究対象者の前診察を行うまでに細胞提供者(ドナー)等の同意を得ることとする。

< 研究対象者とドナーの親権者が異なる場合 >

ドナーの親権者が研究対象者の親権者と異なる場合も同一の場合と同様に同意を取得するが、細胞提供の同意の意思については細胞バンクでの細胞保管契約者を含むこととする。ドナーの代諾者については細胞保管契約者を含む 2 名が望ましいが、事情により細胞保管契約者のみでも可能なこととする。ドナーが高知大学に来られないときは同意説明文書等を郵送の上、電話や WEB を活用し説明するものとする。

2) 【前診察時】 およそ臍帯血輸血 6 週間前まで

研究対象者等及びドナー等の同意取得後、研究担当医師は 7.1. 選択基準の1) を満たした研究対象者について、選択基準 2) 及び 7.2. 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: 親権者の希望に応じて研究対象者等の負担を勘案し、遠隔での同意説明及び同意取得後、患児の口腔粘膜を自宅で採取を行う。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 ドナーについての情報提供を細胞バンクに依頼を行い、細胞バンクでは同胞臍帯血の 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: HBs 抗原 (CLEIA)、HCV 抗体 (CLEIA)、HTLV-1 抗体 (CLEIA)、HIV-1/2 (CLEIA)、梅毒血清反応 (LA) を行う。ドナー出産 1 週間前から前診察までの母親の感染症検査結果がある場合には実施責任者の判断により実施の要否を決定する。
- 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。

- ⑥ 研究対象者及びドナーの ABO/RhD 血液型の検査を行う。ドナーの ABO/RhD 血液型の検査結果が入手できる場合には、検査結果で可能とする。

3) 【無菌検査・ウイルス検査】

除外基準 9) 及び「特定細胞加工物に対する試験及び判断基準」: 出庫前検査の細胞数検査を行う。

細胞調製実務者は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、出庫前検査を行う。

- ① 無菌検査(好気性菌、嫌気性菌、真菌)とウイルス検査(血球成分: パルボウイルス B19 (PCR 法)、サイトメガロウイルス(PCR 法)を行う。本研究の承認の以前に採取・保管された臍帯血の無菌性の評価については、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いることから、必ずしもすべての臍帯血が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(変更・改善前)の細胞培養加工施設の衛生管理の記録を参照し、感染症のリスクを総合的に把握する。
- ② 細胞数検査(CD45 陽性細胞数、CD34 陽性細胞数、生存率(ISHAGE 法))を細胞調製実務者が行う。

4) 【第 1 回 症例検討委員会】

実施責任者は本項 1)、2)、3)より 7.3.輸血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、出庫前検査の結果及び「臍帯血関連情報書」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を検討し、実施責任者はその結果に従う。

5) 【同胞臍帯血の引き渡し依頼】

細胞調製実務者は同胞臍帯血の入手のため、「保管検体引渡し請求書」の PDF ファイルを細胞バンクにメールで送り、あわせて郵送する。請求書のコピーは実施責任者が保管を行う。

6) 【細胞バンク: 当該特定加工物の輸送】

細胞バンクは当該特定細胞加工物の出庫予定前日までに、「輸送計画書」により以下の内容を実施責任者及び細胞調製実務者にメールまたは FAX で連絡を行う。

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)

細胞バンクは凍結検体移動の手順に従い、検査用保管検体の輸送を行う。

以下は細胞バンクの手順の抜粋である。

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。

7) 【当該特定加工物の受領と保存】

当該細胞加工物の受領は、輸血・細胞治療部で行う。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。

細胞バンクから運び込まれた当該特定細胞加工物は、輸血する当日まで輸血・細胞治療部において液体窒素下で保存する。

8) 【入院日】

輸血予定の 2 週間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輸血前検査を行う。

9) 【第 2 回 症例検討委員会】

症例検討委員会は輸血前日正午までに委員会を実施し、各種輸血前検査結果により臍帯血細胞輸血の可否を検討する。

10) 【出庫依頼】

実施責任者はその結果をうけ「出庫依頼書」を細胞調製実務者に提出する。

11) 【シクロスポリン投与開始】

輸血前日 (Day-1) に、生理食塩水と混合したシクロスポリン 1 回 2mg/kg を 4 時間かけて投与しておく。輸血から 12 時間以上前に投与開始する。

12) 【臍帯血輸血日】

輸血は基本的には午前中に行う。

輸血当日 (Day0) 午前 10 時までの診察及び検温等の結果を踏まえ、実施責任者が輸血を決定する。

13) 【細胞調製実務者:最終調製手順】

当院での最終調製作業は細胞調製実務者が実施する。

調製の手順については以下の通り定める。なお、①～④の手順を経たものを最終特定細胞加工物とする。

解凍場所: 輸血・細胞治療部

- ① 解凍時期: 輸血当日に行われる診察及び検温等の結果により、実施責任者が輸血実施を最終決定後に解凍を開始する。
- ② 解凍方法: 凍結された当該細胞加工物を 37～38℃に設定したウォーターバスにて急速解凍する。
- ③ 細胞融解時
洗浄液として生理食塩水を溶媒とした 2.5%ヒトアルブミン+5%デキストラン溶液を使用して遠心分離後(400G,10℃,10 分)に上清を廃棄する。有核細胞に再度洗浄液を等量加え、100mL 生理食塩水ボトル(予め有核細胞浮遊液分を差し引いておく)に充填する。
- ④ 輸血セットは、細胞凝集塊が発生する可能性を踏まえ、トラップフィルター付のものをを用いる。調製した臍帯血は 4 時間以内に研究対象者に輸血開始する。

14) 【臍帯血輸血(当該最終特定細胞加工物の輸血)】

- ① 臍帯血輸血 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 上記の①後、臍帯血輸血を 1 時間以上かけて行う。
実施責任者または担当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。
- ⑤ 輸血直後から、最短 6 時間までは尿所見・検査結果に留意し、必要に応じて尿検査を回復する。

15) 【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表 1 スケジュール表参照のこと。

16) 【シクロスポリンの投与スケジュール】

- ① 輸血日(Day0)、輸血翌日(Day1)の 2 日間 シクロスポリン 1 回 1mg/kg を 4 時間かけて 1 日 2 回静脈内注射を行う。
- ② 輸血 Day2 にシクロスポリン血中濃度を測定(トラフ値)し、シクロスポリン経口投与に変更する。シクロスポリンの内服量は、静注量の 2 倍量で同等となるため、経口投与は 4mg/kg/日分 2 で開始する。
- ③ 輸血 Day7 (±1 日)にシクロスポリン血中濃度(トラフ値)を測定する。血中濃度 100

～200ng/ml を目標とするが、投与量の増量は行わない。

血中濃度 200ng/ml を超える場合または腎障害を認めた場合は、内服量を半量に減量または中止する。中止した場合、血中濃度 100ng/ml 未満で再開する。

- ④ 輸血 Day12 をシクロスポリンの最終投与とする。

17) 【ハプトグロビン製剤の投与】

- ① ABO major mismatch の場合、ハプトグロビン製剤を 3 歳未満は 1 回 1,500 単位、3 歳以上 1 回 2,000 単位を、輸血 2 時間前から 1 時間以上かけて静脈内注射をする。
- ② ABO major mismatch 以外の場合でも、輸血後から尿潜血(2+)以上が認められた場合、
 - ①の基準に従い、ハプトグロビン製剤を投与する。必要に応じ反復投与する。

18) 【後観察期間】

来院頻度、検査・観察項目については表 1 スケジュール表参照のこと。

なお、研究担当医師は退院後もおよそ 3 か月に 1 回程度、研究対象者の状況の聞き取り確認を行う。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。

表 1 スケジュール表【研究のスケジュール及び検査・観察項目】

	前診察	入院					後観察	
	6週間前	入院 -Day14	輸血当日 Day0	Day2	Day7	退院日 Day21	3,9か月 後*11	6,12,24か月 後
許容範囲	±7日	±4日	—	—	±1日	±3日		±1か月
同意取得	○							
背景	○							
適格性/除外基準	○							
HLA 検査*1	○							
感染症検査 2ml*2	○							
母親感染症検査*3	○							
ABO/RhD 血液型検査*4	○							
診察	○	○	○	○	○	○		○
発達・運動検査*5		○				○		○
血液生化学検査*6・免疫グロブリン IgA IgM IgG 4-6ml		○			○	○		○
尿検査*7 5-10ml		○	○*8		○	○		○
シクロスポリン 血中濃度 1~2ml				○	○			
脳波/頭部 MRI*9		○				○		○
有害事象*10			○		○	○	○	○
逸脱		○	○		○	○		○

*1: 研究対象者等より希望のあった場合には前診察前に自宅での口腔粘膜採取による遠隔検査も可能とする。
 *2: HBs 抗原 (CLEIA)、HCV 抗体 (CLEIA)、HTLV-1 抗体 (CLEIA)、HIV-1/2 (CLEIA)、梅毒血清反応 (LA)
 *3: ドナー出産 1 週間前から前診察までの感染症検査結果がある場合には検査の実施の有無は実施責任者の判断とする。
 *4: ドナーの血液型は検査結果が入手できる場合には検査結果で可能とする。
 *5: 発達遅滞・知的障害 (5 歳未満: 新版 K 式発達指数、5 歳以上 WISC-IV 知能検査)、運動障害 (粗大運動能力尺度)
 *6: 血算、血糖、CRP、総蛋白、アルブミン、総ビリルビン、直接ビリルビン、AST、ALT、アルカリフォスファターゼ、CK、CK-BB、クレアチニン、BUN、BNP、Na、K、Cl、Ca、P、Mg ※必要に応じて適宜、反復して検査を行う。
 ※検体量に余裕があるなら 各種サイトカイン (IL-1、IL-6、TNF-α SDF-1 α MCP-1、GRO-α MIP-1 α EGF、VEGF)
 *7: 蛋白、糖、潜血、沈渣、尿中クレアチニン、※検体量に余裕あれば尿中 β ミクログロブリン、尿中 NAG
 *8: 輸血直後 6 時間は観察を行う。※その後尿検査項目に異常が認められた場合、適宜、反復して検査を行う。
 *9: 金属の植込み等により、MRI 撮影ができない場合にのみ CT 撮影とする。

*10: 有害事象は、副作用等好ましくないすべての事象のことで、臍帯血輸血との因果関係は問わない。

*11: 後観察 3 及び 9 か月後は、電話またはメールによる聞き取りにより有害事象を評価する。

6.13. 口腔粘膜自宅採取による HLA 検査について

HLA 検査は前診察時の同意説明後の実施を第一選択とするが、HLA 検査での不適合も多いことが予想され、患児及びその家族が高知県まで来ていただくという距離的及び金銭的な負担も考慮し、HLA 検査の遠隔実施での結果も採用とする。その方法については以下に定める。

- ① 研究参加希望者はかかりつけの主治医に伝える。
- ② かかりつけの主治医より当該研究の実施責任者に紹介する。
- ③ 実施責任者より電話で研究の流れを説明、また自宅での口腔粘膜採取による児の HLA 検査の希望についても確認する。
- ④ 口腔粘膜自宅採取の希望があれば、同意説明文書及び HLA 検査キットを郵送する。【検査キットとともに同意書返信用封筒(小児科宛)、HLA 検査送付用レターパック(検査会社住所記載)を同封】
- ⑤ 実施責任者より電話で同意説明を実施する。(ただし適格となった場合前診察時にも再度説明を行うこと)
- ⑥ 同意書の署名の確認後、実施責任者は署名を行い、患者控えは郵送する。検査会社の営業日に検体が到着するよう採取日及び投函日を決定し説明する。
- ⑦ 研究対象者等は、口腔粘膜を採取し投函する。
- ⑧ 実施責任者は、投函の連絡を研究対象者等より受ける。
- ⑨ 細胞バンクに「臍帯血関連情報書」(ドナーの HLA 検査結果)の提供を依頼する。
- ⑩ HLA 検査結果の判定(研究対象者の口腔粘膜 HLA 検査結果とドナーの HLA 検査結果)
- ⑪ 研究対象者等へ判定結果を通知し(適格 or 不適合)及び検査結果のコピーを送付する。
- ⑫ 適格ならば、前診察日の日程を調整する。
- ⑬ 前診察時には再度、研究の同意説明を行い、研究参加同意の意思を再度確認する。

遠隔で説明した場合でも、必ず再度、対面で同意説明を行い、文書で同意の意思を確認することとする。

6.14. 調査項目及び臨床検査

6.14.1. 研究対象者背景

以下の情報は紹介状及び診療録より取得する。

- 1) 年齢、生年月日
- 2) 性別
- 3) 合併症

6.14.2. 発達・運動検査

- ① 発達検査年齢に応じて下記のいずれかを行う

5歳未満:発達検査(新版 K 式発達指数)

5歳以上:知能検査(WISC-IV 知能検査)

- ② 運動障害程度(粗大運動能力尺度)

6.14.3. 臨床検査

- ① 感染症検査(HBs 抗原(CLEIA)、HCV 抗体(CLEIA)、HTLV-1 抗体(CLEIA)、HIV-1/2

(CLEIA)、梅毒血清反応(LA)):1回あたり2ml採取する。

- ② 血液検査:1回あたり4-6ml採取する。

内容は、血算、血糖、CRP、総蛋白、アルブミン、総ビリルビン、直接ビリルビン、AST、ALT、アルカリフォスファターゼ、CK、CK-BB、クレアチニン、BUN、BNP、Na、K、Cl、Ca、P、Mg、免疫グロブリン IgA IgM IgG

※検体量に余裕があるなら 各種サイトカイン(IL-1、IL-6、TNF- α SDF-1 α MCP-1、GRO- α MIP-1 α EGF、VEGF)

- ③ 尿検査:1回あたり5-10ml採取する。

内容は、蛋白、糖、潜血、沈渣、尿中クレアチニン

※検体量に余裕があれば尿中 β ミクログロブリン、尿中 NAG

- ④ シクロスポリン血中濃度測定:1回あたり1-2ml採取する。

- ⑤ 脳波

- ⑥ 頭部 MRI(金属の植込み等により MRI 撮影ができない症例のみ CT 撮影とする)

なお⑤⑥については研究対象者の安全性の確保のためや適切な検査が実施できるように静脈麻酔による鎮静を行うことがある。その場合には当院で定めている『処置説明書』を用いて説明し、同意を得てから行う。手順についても当院の手順に準じて行う。

6.14.4. 検体量

検査全体に必要な血液量は、1回4-6mlとして6回検査を行うので2年間で最大36ml程度となる。感染症検査1回とシクロスポリン血中濃度測定2回を加えて計最大42ml程度となる。

尿検査は1回5-10mlとして7回行うので最大70ml程度となる。これらの量は研究対象者の健康に影響を及ぼさない。なお、医師が安全性を調べる目的で、必要と判断した場合は、検査が追加になる場合がある。

6.14.5. 研究の終了

すべての観察が完了し、追跡の必要な異常所見がみられない事を確認した時点を、その研究対象者における研究の終了とする。研究終了後、実施責任者または研究分担医師は、研究対象者等と相談の上、最も適切と考えられる医療を提供する。

6.15. 原資料の特定

本研究における原資料は以下の通りとする。

診療録、MRI(CT)画像、評価シート(研究対象者情報、各種臨床検査結果、観察結果及び有害事象の記載等を含む)、疾病等報告書

実施医療機関の管理者及び実施責任者は、臨床研究に関連するモニタリング並びに特定認定再生医療等委員会及び規制当局の調査の際に、原資料等の全ての臨床研究関連記録を直接閲覧に供する。

7. 研究対象者の選択基準・除外基準・中止の基準

本研究の実施計画が厚生労働省に提出された日までに細胞バンクに同胞臍帯血が保管された症例を対象とする。

研究対象者及びドナーは幼児期から児童期であるため、親権者を代諾者とすることが可能であることとする。