

7.1. 選択基準

以下を満たすこと。

- 1) 以下のいずれかの診断を受けている1歳以上7歳未満の症例
 - ① 脳性麻痺の診断を受けている症例
 - 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
- 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
- 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

〈設定根拠〉

- 1) 対象疾患であるため
- 2) 有効性が期待されるため

7.2. 除外基準

次の基準に一つでも該当する場合は、本研究に参加することができない。

- 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
- 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。
- 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
- 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
- 5) 肝臓や腎臓に障害のある症例
- 6) 免疫不全の診断を受けている症例
- 7) 臨床的にコントロールされていないてんかん
- 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
- 9) コルヒチンを服用中の症例
- 10) 神経ベーチェット病の症例
- 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
- 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
- 13) 医師が不適格と判断した症例
- 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

〈設定根拠〉

- 1) 効果判定がされないため

- 2) 効果が期待されないため
- 3)～13) 研究対象者の安全性確保のため
- 14) 研究対象者保護のため

7.3. 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

7.4. 研究対象者個々の研究の中止基準

実施責任者または研究分担医師は、研究対象者が下記の中止基準に該当すると判明した場合には、その旨を研究対象者等に説明し、当該研究対象者の研究を中止する。なお中止の場合には、可能な範囲で安全性を確認し、その後の研究対象者の治療については、研究対象者の不利益とならないよう、誠意を持って対応する。有害事象により研究を中止した研究対象者については、必要に応じ適切に処置を実施し、その有害事象の転帰が定まるまで、出来る限り追跡を実施する。

また、中止の場合にはそれまでに提供していただいた検体やデータは引き続き使用をさせていただく場合があることも同意取得の際に説明する。

- 1) 細胞提供の同意または研究参加への同意の撤回があった場合
- 2) 研究への継続参加の辞退があった場合(その後の全ての観察の拒否)
- 3) 選択基準への不適合が発覚した場合
- 4) 除外基準への該当が発覚した場合
- 5) 死亡(原因を記録する)や、重篤な有害事象が生じ研究継続が困難となった場合
- 6) 研究対象者フォローアップが不可能となった場合
- 7) 実施責任者が中止を妥当と判断した場合
- 8) 本臨床研究全体が中止となった場合

※1)の場合は、同意撤回書をいただく際にデータ等の使用について、意思の確認を行う。

7.5. 研究全体の中止基準

実施責任者は、以下の事項に該当する場合は研究実施継続の可否を検討する。

- 1) 当該特定細胞加工物の品質、安全性、有効性に関する重大な情報が得られたとき。
- 2) 対象者の募集が困難で予定症例を達成することが困難であると判断されたとき。
- 3) 予定症例数または予定期間に達する前に研究の目的が達成されたとき。
- 4) 特定認定再生医療等委員会が中止すべき意見を述べ医療機関の管理者が中止を決定した時及び厚生労働省大臣から停止を命ぜられたとき。

研究の中止または中断を決定した時は、速やかに実施医療機関の管理者にその理由とともに文書で報告する。

8. 再生医療等を受ける者に対する治療に関する事項

8.1. 併用薬(療法)についての規定

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。

8.2. 減量及び休薬についての規定

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。

9. 有効性の評価に関する事項

- 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 CD45 陽性細胞との関連性
- 5) 上記 1) - 3) と HLA(A,B,DRB1)一致数との関連性

10. 安全性の評価に関する事項

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

10.1. 有害事象について

用語の定義

この研究計画書における疾病等及び有害事象の定義は「再生医療等の安全性の確保等に関する法律(以下「再生医療等安全性確保法」という。)及び「臨床研究法」に準じて次の通りとする。

- 1) 疾病等: 再生医療の提供によるものと疑われる疾病、障害、若しくは死亡または感染症
- 2) 有害事象: 実施された研究との因果関係の有無を問わず、研究対象者に生じた全ての好ましくないまたは意図しない傷病若しくはその徴候(臨床検査値の異常を含む。)
- 3) 重篤な有害事象: 有害事象のうち、次に掲げるいずれかに該当するもの
 - ① 死に至るもの
 - ② 生命を脅かすもの
 - ③ 治療のための入院または入院期間の延長が必要となるもの
 - ④ 永続的または顕著な障害・機能不全に陥るもの

⑤ 子孫に先天異常を来すもの

本研究における有害事象の情報収集対象期間は輸血直後から輸血 24 か月後までとする。有害事象は直接の観察(検査を含む)、研究対象者等の自発的報告または各来院時の研究対象者等への質問及び輸血 3 か月、9 か月後の電話またはメールでの聞き取りで確認する。研究開始前に存在した合併症は、それらが研究開始後に悪化した場合のみ有害事象と見なす。臨床検査値またはその他の検査結果の異常は、それらが臨床的兆候または症状を惹起した場合、治療を必要とした場合、または臨床的に重要と実施責任者及び再生医療等を行う医師が判断した場合のみ有害事象とみなす。有害事象と判断された事象に関しては、適切に診療録及び症例報告書に記載し、評価を行う。

本研究の有害事象の収集については、規定来院での確認の他、研究対象者のかかりつけの主治医からの情報提供も収集の対象とする。

また、研究との因果関係が疑われる事象が発生した場合には、下記の疾病等の取り扱いに準じて手続きを行う。

10.2. 疾病等の取り扱いについて

- 1) 再生医療等を行う医師は疾病等の発生を知ったときは、医療機関の管理者及び実施責任者に対し、速やかに報告する。
- 2) 医療機関の管理者または実施責任者は、再生医療等を行う医師に対し、当該再生医療等の中止その他の必要な措置を講ずるよう指示する。
- 3) 医療機関の管理者または実施責任者は、特定細胞加工物を製造した特定細胞加工物製造事業者に速やかに通知する。

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

医療機関の管理者または実施責任者は、再生医療等提供計画に記載された再生医療等の提供について、次に掲げる事項を知ったときは、それぞれに定める期間内に当該事項を、1) 及び 2) については特定認定再生医療等委員会及び厚生労働大臣に、3) については特定認定再生医療等委員会に報告する。

- 1) 次に掲げる疾病等の発生のうち、当該再生医療等の提供によるものと疑われるものまたは当該再生医療等の提供によるものと疑われる感染症によるものに関しては、発生を知った日から 7 日以内に報告する。
 - ① 死亡
 - ② 死亡につながるおそれのある症例
- 2) 次に掲げる疾病等の発生のうち、当該再生医療等の提供によるものと疑われるものまたは当該再生医療等の提供によるものと疑われる感染症によるものに関しては、発生を知った日から 15 日以内に報告する。

- ① 治療のために医療機関への入院または入院期間の延長が必要とされる症例
- ② 障害
- ③ 障害につながるおそれのある症例
- ④ ①～③に掲げる症例に準ずる重篤な症例
- ⑤ 後世代における先天性の疾病または異常

3) 再生医療等の提供によるものと疑われるまたは当該再生医療等の提供によるものと疑われる感染症による疾病等の発生(1)及び2)に掲げるものを除く。)に関しては再生医療等提供計画を厚生労働大臣に提出した日から起算して60日ごとに当該期間満了後10日以内に報告する。

10.2.2. 有害事象発生時の研究対象者への対応

実施責任者または研究分担医師は、有害事象を認めたときは、直ちに適切な処置を行うとともに、診療録に記載する。

10.2.3. 重篤な有害事象発生時の対応

上述の「疾病等」に該当しない重篤な有害事象については、当院における「人を対象とする医学系研究に係る安全性情報等の取り扱いに関する手順書」に従い対応するとともに、特定認定再生医療等委員会に報告する。

11. 統計的な解析に関する事項

11.1. 目標症例数

臍帯血輸血 5 例

症例数の設定根拠

2016 年 3 月 31 日までに保管した検体は、すべて Ficoll 法により分離している。2016 年 4 月 1 日からは段階的に HES 法に切り替えているため、2016 年 4 月 1 日～2017 年末頃までは、Ficoll 法で分離したものと、HES 法で分離したものが混在している。

有核細胞は、HES 法で分離し有核細胞(単核球含む)を採取したものである。脳性麻痺は、1000 人に 1-6 人の頻度で認められること、同胞臍帯血が保管されている症例が適応となること、かつ、HLA の条件が適合することを考慮すると、研究対象者は 4-6 人と推測されるため実現可能性を考慮し 5 例と設定した。

11.2. 解析対象(中止・脱落、欠測値の取扱い)

主要評価項目(安全性評価)は、臍帯血輸血を行った症例全例を対象とする。

副次評価項目(有効性評価)は、7.1. 選択基準に適合しない症例、7.2. 除外基準に抵触する

症例、7.4. 研究対象者個々の研究の中止基準 1) ～ 3)に該当する症例は解析対象から除く。

その他の中止症例については、症例検討委員会において取り扱いを決定する。

欠測値については、補完は行わず、欠測データ数を明記(要約)するとともに、各解析毎に欠測値を除いた症例で解析を行う。

11.3. 解析方法

【主たる解析】

主要評価項目(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。

【副次解析】

副次評価項目のうち

- 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)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)における変化量を記述統計する。
- 2) 脳波画像所見(周波数、てんかん波等)について、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)における改善状況を比較・評価する。
- 3) 頭部 MRI 画像所見(PVL 等)について、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)における改善状況を比較・評価する。但し、MRI 撮影ができない場合は CT 画像を代用する。
- 4) 輸血前の CD45 陽性細胞数について確認するとともに、CD45 陽性細胞数と上記 1)、2)、3)との相関について探索する。
- 5) 輸血する臍帯血の HLA(A,B,DRB1)の一致率と上記 1)、2)、3)との相関について探索する。

12. 原資料等の閲覧に関する事項

再生医療等を行う医療機関の管理者は、研究に関連するモニタリング並びに認定再生医療等委員会及び規制当局の調査の際に、原資料等の全ての研究関連記録を直接閲覧に供するものとする。

13. 品質管理に関する事項

当該研究の品質管理としてモニタリングを実施する。

モニタリングの目的は、研究対象者の人権保護や安全確保が図られていること、法及び関連法令及び研究計画書に従って適正に行われていること、データの信頼性が担保されていることなどを確保し、研究がどの程度進捗しているかを確認することである。

当該研究では当院次世代医療創造センター職員がモニタリングを実施する。各症例の適格性、有害事象について原資料と確認を行い、モニタリング報告書を発行する。

モニターの指名及びモニタリングの方法については別途手順書を定めることとする。

14. 倫理的な配慮に関する事項

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

研究対象者・ドナー及び母親に係る検査の結果、臨床上特に重要な知見が得られた場合は研究対象者等・ドナー等の希望に応じて伝えることとする。

14.2. 予測される利益

この研究によって同胞間臍帯血細胞輸血の安全性の確認ができれば、脳性麻痺など脳障害に対する改善効果を含め、将来の治療選択が広がる可能性がある。

研究対象者の利益としては、同胞間臍帯血細胞輸血により現在の運動機能の状態がリハビリテーション単独よりも改善することが期待される。

ドナーにとっては直接的な利益はないが、同胞の状態が改善することにより同胞との遊びなどの過ごし方に広がりが出る可能性がある。

14.3. 予測される負担並びに不利益

無菌検査・ウイルス検査は限りある臍帯血の一部のみ使用して行うため、臍帯血すべてに対する汚染のリスクについては完全に否定が出来ない。細菌検査および使用時の無菌試験の結果によって一定の判断を行うものの、採取・保管当時の衛生管理記録によって十分に無菌性を判断できない場合は、特定細胞加工物の無菌検査の検出感度以下の菌が存在する可能性が少なからずあるため、それに起因する感染症のリスクは否定できない。また、最終特定細胞加工物調製過程及び輸血することに起因するアレルギー等のリスクが考えられる。これらへの対処及び講じた対処方法での薬剤使用に関するリスク等を以下に示す。

本研究では研究対象者本人のものではない同胞臍帯血を輸血するため、血液型不一致に伴う赤血球や赤芽球の溶血によって生じた大量のヘモグロビンが腎尿細管に達し、尿細管障害（腎不全）を起こす可能性がある。そのため、臍帯血輸血後はすべての症例において、最短 6 時間は尿潜血などの尿所見を注意深く行う。その他の副作用としてショック・アナフィラキシーが現れることがあるので、観察を十分に行い、呼吸困難、喘鳴、胸内苦悶、血圧低下、脈拍微弱、チアノーゼ等が認められた場合には輸血を中止し、適切な処置を行う。これらの予防的処置として、ABO major mismatch の場合、臍帯血輸血 2 時間前にハプトグロビン製剤を 1 時間以上かけて点滴投与を行い、臍帯血輸血 30 分前に水溶性プレドニン 1mg/kg の投与を行う。プレドニンは免疫力を低下させ、細菌、ウイルス、真菌等の感染症にかかりやすくなり、まれに血圧値や血糖値の上昇などの代謝障害が生じる可能性があるため、細心の注意を払い継続的に観察や測定を行う。また、尿潜血反応(2+)以上の場合、適宜、ハプトグロビン製剤を追加投与する。

同様に同胞臍帯血輸血時に輸注される造血幹細胞浮遊液中に含まれるドナー由来のリンパ

球が引き起こす合併症である GVHD (移植片対宿主病) を発症する危険性もある。急性 GVHD は輸血後早期に起こり、発熱に続いて皮疹、下痢、黄疸などを発症する。通常は皮膚症状が先行し、ついで消化器症状や肝障害が起こる。GVHD の予防のためにシクロスポリンによる免疫抑制療法を行う。シクロスポリンの吸収は患者により個人差があるので、血中濃度の高い場合の副作用並びに血中濃度の低い場合の拒絶反応の発現等を防ぐため、患者の状況に応じて血中濃度を測定し、トラフ値を参考にして投与量を調節する。特に輸血直後は頻回に血中濃度測定を行う。

また、この研究では細胞バンクに保管しているドナーの臍帯血細胞を全て使用するため、臍帯血細胞の保管はなくなる。臍帯血が無くなることの不利益を最小限にするため、ドナーは脳脊髄麻痺がほぼ発現しない 2 歳以上の児を対象とすることとし、ドナーが悪性疾患などに罹患し臍帯血投与が必要になった場合などは相談を受ける。

14.3.1. ヒトアルブミン混合溶液使用による不利益

解凍による細胞のダメージを極力抑えるために、生理食塩水を溶媒とした 2.5% ヒトアルブミン + 5% デキストラン溶液に混合する。

ヒトアルブミンの製造に関しては感染症伝播の安全対策が講じられているが、血液を材料にしていることに由来する感染症伝播のリスクも完全に排除できない。その他の副作用としてショック・アナフィラキシーが現れることがあるので、観察を十分に行い、呼吸困難、喘鳴、胸内苦悶、血圧低下、脈拍微弱、チアノーゼ等が認められた場合には輸血を中止し、適切な処置を行う。研究対象者をアレルギー反応から回避させるため、臍帯血輸血 30 分前に水溶性プレドニン 1mg/kg の投与を行う。プレドニンは免疫力を低下させ、細菌、ウイルス、真菌等の感染症にかかりやすくなり、まれに血圧値や血糖値の上昇などの代謝障害が生じる可能性があり、継続的に観察や測定を行う。

14.3.2. シクロスポリン投与による不利益

本研究では研究対象者本人のものではない同胞臍帯血を輸血するため、HLA 不一致に伴う拒絶反応をおさえるために臍帯血輸血後のサイトカインの上昇がみられている期間に免疫抑制薬 (シクロスポリン) 投与することが妥当と考えられる。

シクロスポリンの副作用としては腎障害、肝障害・肝不全、中枢神経障害などが添付文書にて報告されている。全身状態の観察を行うとともに、シクロスポリン血中濃度の測定を定期的に行い、異常の早期発見に努める。

14.3.3. ハプトグロビン製剤投与による不利益

ハプトグロビン製剤の製造に関しては感染症伝播の安全対策が講じられているが、血液を材料にしていることに由来する感染症伝播のリスクも完全に排除できない。

ハプトグロビン製剤の副作用としてはアナフィラキシー、ショック、嘔吐などが添付文書にて報

告されている。全身状態の観察を行うとともに、症状の診られた時は、投与を中止し、適切な処置を行う。

14.3.4. 検査に係る静脈麻酔による鎮静の不利益

体動を抑える必要のある検査（MRI または CT/脳波）では、静脈麻酔による鎮静を必要とする場合がある。静脈麻酔による合併症として低酸素血症、高二酸化炭素血症、興奮・迷妄、無呼吸、嘔吐、嚥下性肺炎、低体温、循環抑制などがある。

また、鎮静のため用いる薬剤チアミールナトリウム（商品名イソゾール）の副作用として悪心・嘔吐、頭痛など、ミダゾラム（商品名ドルミカム）の副作用として舌根沈下、覚醒遅延などがある。これらについては当院の手順に従って、完全に覚醒するまで注意深く観察する。

14.4. 代諾が適正に行われるための支援

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。親権者はしつつ、研究対象者の方に向きがちなため、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3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3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、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。

この研究は、同胞の臍帯血を研究対象者に提供されることで実施が可能になる。そのために親権者に利益相反を伴う決定を強いることになる。このことによって研究期間終了後に親権者、ドナー、研究対象者に何らかの問題が生じるかもしれない。当院は、ドナーと研究対象者が共に成人するまでの期間サポート体制を維持し、親権者・研究対象者・ドナーの相談に乗りフォローを継続的に行っていく。

研究期間中は後観察時に可能であればドナーも同行いただき臨床心理士等から同胞に臍帯血を提供したことをどのように思っているかを確認する。同行が難しい場合は親権者等より聞き取りを行う。

研究終了後は少なくとも年1回、研究実施者等からドナー及び研究対象者の親権者に治療の経過とともに不安など感じていないか心理面の状況を問い合わせる。また、必要に応じてサポートチームと連携し必要なサポートを提供する。親権者からの相談は随時受け付ける。ドナー・研究対象者からの直接の質問も受け付ける。

親権者、ドナー、研究対象者ともに不安等がないことが確認でき、サポートが不要との表明があればサポート期間を終了する。

長期間のサポートとなるので教職員の異動はあるが、研究をさせていただいた医療機関として責任をもって引き継いでいく。

連絡先

【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(平日 9:00~17:00)

FAX:088-880-2356

E-mail: im27@kochi-u.ac.jp

【高知大学医学部研究事務担当部署】

高知大学医学部・病院事務部総務企画課研究推進室

〒783-8505 高知県南国市岡豊小蓮

TEL: 088-880-2180 (平日 9:00～17:00)

FAX: 088-880-2227

E-mail: is21@kochi-u.ac.jp

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

15.1. 記録の作成について

実施責任者は、再生医療を行ったときは、以下の事項に関する記録を作成する。

- ① 再生医療等を受けた者の住所、氏名、性別及び生年月日
- ② 病名及び主要症状
- ③ 使用した特定細胞加工物または再生医療等製品の種類、投与方法その他の再生医療等の内容及び評価(例えば、再生医療等を受ける者についての再生医療等の提供前後の状態の比較)
- ④ 再生医療等に用いる細胞に関する情報(例えば、当該細胞の提供または採取が行われた場所や年月日、当該細胞提供者の適格性の確認の結果及び当該細胞についての適切性を確認した検査の結果等)
- ⑤ 特定細胞加工物の製造を委託した場合は委託先及び委託業務の内容
- ⑥ 再生医療等を行った年月日
- ⑦ 再生医療等を行った医師の名前

15.2. 記録・試料の保管について

実施責任者は研究の実施に関わる文書(上記記録、再生医療等提供計画、特定細胞加工物概要書、申請書類の控え、匿名化コードリスト、署名済み同意文書、その他研究に必要な書類または記録など)を、研究終了後 30 年間保管することとする。ただし、これよりも長期間の保管が必要となった場合には、保管期間及び保管方法について別途協議する。

なお、高知大学に送られてきた特定細胞加工物については、全量でも微量のため、すべて研究対象者に輸血されるため試料として保管はされない。但し、細胞バンクでは細胞提供者の細胞の一部としての試料を 10 年間保管する。

15.3. 記録・試料の廃棄について

実施責任者及び細胞バンクは、前項の保管期間が終了した場合には、個人情報情報が漏えいし

ない、適切な方法で廃棄を行う。

15.4. 安全管理方法

情報の保管にあたり、実施責任者等は十分な安全管理措置を講ずる。紙媒体の情報は入退室管理されている高知大学医学部小児思春期医学教室の施錠可能なキャビネットにて厳重に管理し、電子媒体の情報は、外部電子媒体に記録し、電子媒体自体をユーザーID 及びパスワードで管理する。

15.5. 情報の新たな研究での利用

保管される既存データを新たな研究に利用する場合は、新たな研究の研究計画書等を倫理委員会等に付議し、承認されてから利用する。また、その際はオプトアウトの手続きにより情報公開文書を作成し、研究対象者等が研究参加を拒否する機会を保障する。他施設の研究者に既存データを提供する場合は、インフォームド・コンセントの範囲で提供を行い、匿名化対応表は提供せず個人の識別ができないよう措置を行う。

16. 研究の実施に係る金銭の支払及び補償に関する事項

16.1. 研究対象者の健康被害への対応と補償

本研究の参加により研究対象者に健康被害が発生した場合は、実施責任者または研究分担医師は適切な処置を講じる。また、健康被害に対する補償は再生医療等安全性確保法に従って行う。すなわち、死亡及び重度障害（二級以上）に対し、加入している再生医療等臨床研究補償保険制度に補償請求し、補償金を準備する。これ以外の健康被害に対しては、当院が負担し検査や治療等、必要な処置を行う。

16.2. 研究対象者の費用負担

本研究に関わる費用は当院が負担を行う。ただし、研究対象者等の自宅から当院までの交通費は、研究対象者等の負担とする。

17. 研究に関する情報の公表に関する事項

本研究の研究概要及び研究結果は、厚生労働省が整備する臨床研究実施計画・研究概要公開システム（JRCT：<https://jrct.niph.go.jp/>）に登録し、厚生労働大臣に実施計画を提出することでJRCTにおいて公表する。内容に変更が生じる場合は、JRCTを修正し、特定認定再生医療等委員会の適意を得て、変更を厚生労働大臣に届け出る。また、法に基づき、少なくとも1年ごとに情報の更新を行う。

その他に研究対象者等が希望した場合は、実施責任者等の権利や実施医療機関の権利に影響がない範囲で、研究計画書等の関連する資料を閲覧することができる。

18. 研究の実施期間に関する事項

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

19. 研究対象者等への説明と同意を得る方法

19.1. 研究対象者と代諾者について

本研究では研究対象者が 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、親権者または未成年後見人とする。研究対象者の両親 2 名が親権者である場合は、2 名の同意を必要とする。

19.2. ドナーと代諾者について

ドナーの対象年齢は 2 歳以上の乳幼児期から児童期のため、ドナー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。ドナーの代諾者は親権者とする。研究対象者とドナーの親権者が異なる場合の代諾者は、細胞バンクでの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。

19.3. 同意を得る手続き

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、特定認定再生医療等委員会から適の意見を受け、厚生労働省に受理された同意説明文書及び細胞提供者用同意説明文書(以降 同意説明文書等とする)を用い、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。研究対象者等及びドナー等の自由意思による同意が得られたときは、同意書に研究対象者等及びドナー等の署名及び同意日を得る。説明を行った実施責任者または研究担当医師は、同意書に署名し、説明日を記入する。インフォームド・アセントを行った場合、説明を行った者の署名日付は記載するが、研究対象者及びドナーからの署名は必須ではない。

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3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3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、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。

6) 研究対象者等の同意意思に影響を及ぼすような研究計画書の変更が行われるときは、速やかに研究対象者等の意思をあらかじめ確認するとともに厚生労働省に変更申請が受理され、改訂された同意説明文書等により、研究対象者等の再同意を得る。

同意説明文書等には、再生医療等安全性確保法及び臨床研究法に準じた内容とする。また、ドナーへの説明とドナーの親権者による代諾については 19.2.に従い、同意説明文書に代諾者より署名をいただくことで、ドナーの同意を得たこととする。

この研究は、同胞の臍帯血を研究対象者に提供されることで実施が可能になる。そのために親権者に利益相反を伴う決定を強いることになる。このことによって研究期間終了後に親権者、ドナー、研究対象者に何らかの問題が生じるかもしれない。当院は、ドナーと研究対象者が共に成

入するまでの期間サポート体制を維持し、親権者・研究対象者・ドナーの相談に乗りフォローを継続的に行っていく。

研究期間中は後観察時に可能であればドナーも同行いただき臨床心理士等から同胞に臍帯血を提供したことをどのように思っているかを確認する。同行が難しい場合は親権者等より聞き取りを行う。

研究終了後は少なくとも年 1 回、研究実施者等からドナー及び研究対象者の親権者に治療の経過とともに不安など感じていないか心理面の状況を問い合わせる。また、必要に応じてサポートチームと連携し必要なサポートを提供する。親権者からの相談は随時受け付ける。ドナー・研究対象者からの直接の質問も受け付ける。

親権者、ドナー、研究対象者ともに不安等がないことが確認でき、サポートが不要との表明があればサポート期間を終了する。

長期間のサポートとなるので教職員の異動はあるが、研究をさせていただいた医療機関として責任をもって引き継いでいく。

連絡先

【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 (平日 9:00～17:00)

FAX: 088-880-2356

E-mail: im27@kochi-u.ac.jp

【高知大学医学部研究事務担当部署】

高知大学医学部・病院事務部総務企画課研究推進室

〒783-8505 高知県南国市岡豊小蓮

TEL: 088-880-2180 (平日 9:00～17:00)

FAX: 088-880-2227

E-mail: is21@kochi-u.ac.jp

19.4. 同意の撤回について

19.4.1 ドナー等からの臍帯血提供の撤回について

ドナー等から細胞バンクより特定細胞加工物として出荷される前に、実施責任者に臍帯血提供の撤回の意思が示された場合には、その意思を尊重し、その臍帯血は使用しないこととする。またその旨は可及的速やかに研究対象者等に伝え、研究の中止の手続きを行う。

19.4.2 研究対象者からの同意の撤回について

同意は研究対象者等の自由意思によるものであり、同意しない場合でも不利な扱いを受けることはないこと、同意後も意思が変わった場合はいつでも同意撤回でき、その場合でも不利な扱いを受けることはないことについて説明する。

但し、本研究では同意撤回による臍帯血輸血の中止が可能な期間として、同意取得から細胞バンクより特定細胞加工物が出荷されるまでとする。理由として、限りある臍帯血の品質を保持するためである。また、臍帯血輸血後に撤回を申出された場合にでも、それまでの研究データの使用とともに、研究計画書で規定している輸血 24 か月後に至るまでは、電話等で研究対象者の状況を確認することについて許可をいただくことに努める。

20. 研究の適正な実施のために必要な事項

20.1. 細胞の入手の方法

同胞臍帯血は、ドナーである児を出産した時に採取された臍帯血を児の親権者と細胞バンクの契約のもと細胞バンクで保管されている。ドナー等からの細胞提供の同意を同意書にて確認後、臍帯血の所有者である親権者より細胞バンクに対して、保管検体引き渡し請求を行うことにより細胞バンクから当院に輸送される。

輸送は細胞バンクの輸送計画に従い行われ、「特定細胞加工物に対する試験及び判定基準」に従い無菌検査・ウイルス検査を始め適正であることが確認されたものを輸血する。

20.2. 細胞の安全性に関する疑義が生じた場合の処置

「特定細胞加工物に対する試験及び判定基準」に従い、細胞の安全性には十分留意を行うが、研究対象者の症状の観察を行い、細胞の安全性に関する疑義が生じた場合は、10.安全性評価に関する事項 10.2.疾病等の取り扱いに準じ、適切に対応を行う。

20.3. 不適合の管理

再生医療を行う医師又は歯科医師は、再生医療等がこの省令（厚生労働省令第百四十号）または再生医療等提供計画に適合していない状態（以下「不適合」という。）であると知ったときは、再生医療等の提供を行う医療機関の管理者及び実施責任者に対し、速やかにその旨を報告しなければならない。

実施責任者は前項の報告により知った場合を除き、再生医療等が不適合であると知ったときは、再生医療等の提供を行う医療機関の管理者に報告しなければならない。

再生医療等の提供を行う医療機関の管理者は、不適合であって、特に重大なものが判明した場合においては速やかに認定再生医療等委員会の意見を聴かなければならない。

20.4. 利益相反

本研究では使用する臍帯血を保管している細胞バンクより研究資金の提供は受けていない。本研究全体において生じる利益相反及び実施責任者、再生医療を行う医師及び統計解析に関する責任者個人の利益相反は研究開始前に利益相反管理基準とともに医療機関の管理者に事前に申告し、事実確認を受ける。

利益相反状況の事実確認の結果をもって利益相反管理計画書を策定し、特定認定再生医療等委員会から適の意見を受け、厚生労働省に受理された上で、審査結果に即して適切に管理・公表する。研究成果の公表時も、同様に利益相反状況について公表する。研究対象者等に対しても、利益相反状況について開示する。

研究開始後も適切に再申告と承認を得る。たとえば利益相反状態に変更が生じた場合、実施責任者、再生医療を行う医師及び統計解析に関する責任者を追加または変更する場合、定期報告を行う場合、その他適切なタイミングで利益相反状況・利益相反管理計画等について見直しを行い、再申告した上で再度特定認定再生医療等委員会の意見を受ける。

20.5. 知的財産

本研究に関する資料ならびに情報及び本研究により得られた成績は研究対象者やその家族の個人情報明らかにしないようにした上で、実施責任者または研究分担医師等により、学会発表や学術雑誌上で公に発表されることがある。また、研究の進展によっては特許などの知的財産権が生ずる可能性があるが、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、研究対象者等には帰属しない。

20.6. 教育訓練事項

本研究に関わる者は再生医療等を行う医療機関の管理者が開催する再生医療に係る教育講習または同等の研修の受講を必須とする。また、本研究の再生医療等に係るもののうち細胞調製実務者は、細胞を用いた再生医療を行うために必要な細胞調製、保管、品質管理(検査)が行える技術についての研修を受ける。再生医療等に係る研修、または関連する学会等への参加によって継続講習としている。その他の者については「教育訓練の記録」からその適格性を実施責任者等は判断をおこなう。

20.7. 研究計画書の変更

研究計画書や説明文書・同意文書の変更または改訂を行う場合は、特定認定再生医療等委員会の適の意見を受けた後に厚生労働大臣に提出する。

ただし、軽微な変更の場合は、変更の日から10日以内に、その旨を特定認定再生医療等委員会に通知するとともに、厚生労働大臣に届け出る。軽微な変更とは以下に掲げる変更以外の変更をいう。

- 1) 当該再生医療等の安全性に影響を与える再生医療等の提供方法の変更
- 2) 当該再生医療等の安全性に影響を与える特定細胞加工物の製造及び品質管理の方法

の変更

3) 研究の実施方法の変更

4) 前各号に掲げる変更のほか、当該再生医療等の安全性に影響を与えるもの

21. 参考文献

- 1) Wakatsuki A, Izumiya C, Okatani Y, Sagara Y: Oxidative Damage in Fetal Rat Brain Induced by Ischemia and Subsequent Reperfusion, Relation to Arachidonic Acid Peroxidation. *Biol Neonate* 76; 84–91,1999.
- 2) Wang F, Shen Y, Tsuru E, Yamashita T, Baba N, Tsuda M, Maeda N, Sagara Y. Syngeneic transplantation of newborn splenocytes in a murine model of neonatal ischemia–reperfusion brain injury. *J Matern Fetal Neonatal Med* 28; 842–847, 2015
- 3) 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* 12; 184– 94. 2006.
- 4) Kurtzberg J, Lysterly AD, Sugarman J. Untying the Gordian knot: policies, practices, and ethical issues related to banking of umbilical cord blood. *J Clin Invest* 115; 2592–7. Review. 2005.
- 5) 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* 352; 2069–81. 2005.
- 6) 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* 350; 1960–9. 2004.
- 7) 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* 236; 221–30. 2005.
- 8) Ramirez F, et al. Umbilical cord stem cell therapy for cerebra palsy. *Med hypotheses Res* 2; 679–686. 2006.
- 9) Englander ZA, Sun J, Case L, Mikati MA, Kurtzberg J, Song AW. Brain structural connectivity increases concurrent with functional improvement: Evidence from diffusion tensor MRI in children with cerebral palsy during therapy. *NeuroImage: Clinical* 7; 315–324, 2015.
- 10) Jessica M. Effect of Autologous Cord Blood Infusion on Motor Function and Brain Connectivity in Young Children with Cerebral Palsy: A Randomized, Placebo–Controlled Trial. *Stem Cells Transl Med*. Dec;6(12): 2071–2078.2017
- 11) Clinical Trials. 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.

- 12) Cotten CM, Murtha AP, Goldberg RN, Grotegut CA, Smith PB, Goldstein RF, Fisher KA, Gustafson KE, Waters-Pick B, Swamy GK, Ratray B, Tan S, Kurtzberg J. Feasibility of autologous cord blood cells for infants with hypoxic-ischemic encephalopathy. *J Pediatr* 164; 973–979, 2014.
- 13) 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 Enhance Neurogenesis Via Angiogenesis in a Mouse Model. *J Clin Invest* 114; 330–338, 2004.
- 14) C. Meier, J. Middelans, B. Wasielewski, S. Neuhoﬀ, A. R-Haerer, M. Gantert, H. R. Dinse, R. Dermietzel, A. Jensen. Spastic Paresis After Perinatal Brain Damage in Rats Is Reduced by Human Cord Blood Mononuclear Cells. *Pediatr Res* 59; 244–249, 2006.
- 15) Jieli Chen et. Intravenous Administration of Human Umbilical Cord Blood Reduces Behavioral Deficits After Stroke in Rats. *Stroke* 32; 2682–2688, 2001.
- 16) Martina Vendrame et al. Anti-inflammatory Eﬀect of Human Cord Blood Cells in a Rat Model of Stroke. *Stem Cells and Development* 14; 595–604, 2005.
- 17) Wiling A. E, et al. : Intravenous versus intrasriatal cord blood administration in a rodent of stroke . *J Neuro Sci* 73; 296–307, 2003.
- 18) Dunyue Lu et. Intravenous Administration of Human Umbilical Cord Blood Reduces Neurological Deficit in the Rat After Traumatic Brain Injury. *Cell Transplantation* 3; 275–281, 2002.
- 19) Yang WZ et al. Safety evaluation of allogeneic umbilical cord blood mononuclear cell therapy for degenerative conditions. *J Trans Med* 8; 75, 2010.
- 20) Laskowiz DT et al. Allogeneic Umbilical Cord Blood Infusion for Adults with Ischemic Stroke: Clinical Outcomes from a Phase I Safety Study. *Stem Cells Trans Med* 7; 521–529, 2018.
- 21) Feng M et al. Safety of Allogeneic Umbilical Cord Blood Stem Cells Therapy in Patients with Severe Cerebral Palsy: A Retrospective Study. *Stem Cells Int* , 2015.
- 22) Romanov YA et al. Human allogenic ABO/Rh-identical umbilical cord blood cells in the treatment of juvenile patients with cerebral palsy: *Cytotherapy* 7; 969–978, 2015.
- 23) Min K, Song J, Kang JY, Ko J, Ryu JS, Kang MS, Jang SJ, Kim SH, Oh D, Kim MK, Kim SS, Kim M. Umbilical cord blood therapy potentiated with erythropoietin for children with cerebral palsy: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Stem Cells* 31; 581–591, 2013
- 24) Kang M, Min K, Jang J, Kim SC, Kang MS, Jang SJ, Lee JY, Kim SH, Kim MK, An SA, Kim M. Involvement of Immune Responses in the Efficacy of Cord Blood Cell Therapy for Cerebral Palsy. *Stem Cells Dev* 24; 2259–2268, 2015