

患者さんご家族へ

「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－

のご説明



作成日 2019 年 4 月 23 日(第 1.0 版)
高知大学医学部附属病院 小児科

目次

この研究を行う医療機関と再生医療等を行うものについて.....	3
再生医療等を行う医師について	3
この研究についてのお問い合わせ先	3
1.はじめに.....	4
2.臨床研究について	4
3.患者さん（お子様）の病気について	5
4.研究の目的.....	6
5.研究の対象となる患者さん	6
6.ドナーとなるお子さんへの説明について	10
7.実施予定期間.....	11
8.参加予定人数.....	11
9.研究の方法.....	11
10.免疫抑制療法とシクロスポリン投与に関して	18
11.研究終了後の治療	18
12.研究参加により予測される利益、不利益	19
13.研究への参加が中止となる場合について	20
14.健康に関する重要な知見が得られた場合の取扱いについて.....	20
15.他の治療法について	21
16.研究への参加および同意撤回の自由について	21
17.健康被害が発生した場合について	22
18.研究や入院の費用負担について	22
19.個人情報等の取り扱いについて	22
20.研究の資金（企業との関わり）について	23
21.将来の研究のために用いる可能性	23
22.臨床研究から生じる知的財産権について	23
23.研究に関する情報公開の方法	23
24. 患者さん・ドナーとご家族へのサポート体制	24

この臨床研究は厚生労働大臣に再生医療等提供計画を提出して行われています。

この研究を行う医療機関と再生医療等を行うものについて

医療機関	高知大学医学部附属病院 〒783-8505 高知県南国市岡豊小蓮 185-1
医療機関の管理者	病院長 執印 太郎

再生医療等を行う医師について

役割	所属	職名	氏名
実施責任者	高知大学医学部附属病院 小児科	教授	藤枝 幹也
分担医師	同上	特任助教	菊地 広朗
分担医師	同上	医員	齊藤 志穂

この研究についてのお問い合わせ先

この臨床研究における治療法や検査のことでわからないことやご心配なことがございましたら、いつでも遠慮なくお問い合わせください。

【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 : XXXXXXXXXX

1.はじめに

この説明文書は「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」の臨床研究の説明したものです。担当医からの説明をよくお聞きいただき、この説明文書をよくお読みいただいて本臨床研究の内容をご理解された上で参加されるかどうかをお決め下さい。お読みになって不明な点などありましたら、担当医師に遠慮なくお尋ねください。

ご参加いただける場合は、「同意文書」にご署名のうえ、担当医にお渡しください。



2.臨床研究について

それぞれの病気の診断や治療は、長い期間をかけて進歩・発展してきて現在の方法に到っています。また、より効果的で安全な治療を患者さんにお届けするためには、これからの医療の進歩・発展は重要なことです。このような診断や治療の方法の進歩・発展のためには多くの研究が必要ですが、その中には健康な人や患者さんの方々を対象に実施しなければならないものがあります。これを「臨床研究」といいます。

臨床研究は、多くの患者さんのご理解とご協力によって成り立つものです。

今回、患者さんに説明をいたします臨床研究は「再生医療」です。「再生医療」とは病気やけがで機能不全となった組織、臓器を再生させる医療で、「再生医療等の安全性の確保等に関する法律」および臨床研究として行うので「臨床研究法」に基づき行います。

また、研究を実施するにあたっては、患者さんの人権や安全への配慮が最も大切です。この臨床研究は、「大阪大学第一特定認定再生医療等委員会」で倫理的観点および科学的観点からその妥当性を審査されました。この臨床研究は、委員会の適の意見を受け厚生労働省が受理したうえで実施します。

【大阪大学第一特定認定再生医療等委員への苦情及び問合せ先】

大阪大学認定再生医療等委員会事務局

TEL:06-6210-8293

3.患者さん(お子様)の病気について

脳性麻痺(定義は後述)は、早産児、胎盤の障害、中等度以上の低酸素状態(低酸素性虚血性脳症)(定義は後述)などの原因によって生じます。症状は運動および姿勢の障害で、比較的早期(生後 2-24 か月)に症状が出現する病気です。今日、残念ながら有効な治療法はなく、現状での標準的な医療は作業療法等のリハビリテーション医療であり、これ以外に的確な治療方法はありません。

この状況に対して、2006 年に自分自身の臍帯血を輸血する方法が考案されました。これを自家臍帯血輸血と呼びます。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の実証されています。その後の研究からも、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なっています。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に約 200 症例以上の実施例に達し 23 例の新生児低酸素性虚血性脳症で安全性と有効性が認められ、報告されています(2014 年 J Pediatr)。これまで、臍帯血輸血治療法では、自分自身の臍帯血細胞を使うので重篤な有害事象の発症は報告されていません。

高知大学医学部附属先端医療学推進センターでの動物実験では、自家臍帯血輸血により、臍帯血が障害部位に集まり、障害部位を修復することを観察していますし、その治療がどのように体内で働いて効果を出すのかを説明する実験結果を明らかにしています。また、高知大学医学部附属病院小児科では脳性麻痺の患者さん自身の凍結臍帯血をしたときの安全性を確認する研究を 2017 年(UMIN000024852)から実施しており、現在のところ副作用などはみられていません。

しかし、患児自身の臍帯血を保管されていない場合もあり、海外ではすでに本人以外のヒトの臍帯血(同種臍帯血といいます)を用いた研究も行われ安全性と有効性が評価されています。血球の型である HLA の一致率も重要と報告されています(2013 年 Stem Cells)。これらのことから我々は、HLA 一致率の高い兄弟間の臍帯血細胞による治療が安全性と有効性の観点から自分の臍帯血細胞がない場合の有用な選択となると考えています。

以上のように、脳神経系障害に対する有効な治療法が確立されていない今日において、特に同種臍帯血であってもより安全性及び有効性を期待ができる患者さんの血縁ご兄弟・ご姉妹の同胞間の臍帯血を用いた脳性麻痺児に対する輸血治療法の安全性の評価をすることを考えました。安全が期待され、障害改善の可能性が期待される同胞臍帯血輸血療法は臨床的に意義深い治療方法と考えています。

脳性麻痺： 1968 年 旧厚生省脳性麻痺定義および 2004 年 Workshop in Bethesda において設定された定義より

脳性麻痺とは、妊娠中から生後 1 か月の間位に赤ちゃんの脳に起きた脳の障害により起こる、身体の動きの障害のことです。脳は手足を動かすための命令を出したり(運動神経)、音を耳で聞いたり、光を目で見たり、皮膚でいたいとか冷たいとか感じたり(感覚神経)する働きがあります。また覚えたり、思い出したり悲しんだり、考えたりもします(高次神経)。そのため、損傷するところによって症状に違いがでます。脳性麻痺は、脳の主に運動に関する神経が障害されることで起こります。

中等症以上の低酸素性虚血性脳症：

”中等度以上の低酸素性虚血性脳症”とは、胎内で胎児の脳への血流が一過性に低下したことによる病態で、意識低下がある、筋緊張が弱い、けいれんを認める、などを認める場合を中等度以上と定義します。(Sarnet HB, Sarnet MS. Neonatal encephalopathy following fetal distress. A clinical and electroencephalographic study. Arch Neurol 33: 696-705, 1976.)

4.研究の目的

今回の研究は患者さんのご兄弟・ご姉妹(以下、「ドナー」とします)が出産されるときに親権者から臍帯血の保管の依頼を受け、細胞バンクで厳重に保管・管理されていた臍帯血の細胞を患者さんに輸血します。この方法の安全性を確認することを第一の目的とします。第二の目的は、輸血前後の臨床症状を比較して治療効果を調べることです。また、保管されている臍帯血内の生存細胞数は患者さん毎に違うため、輸血した生存細胞数が治療効果にどれだけ影響があるのかも調べます。

5.研究の対象となる患者さん

今回、研究に参加していただける患者さんは、本研究の計画が厚生労働省に提出された日までにドナーの臍帯血を細胞バンクに保管している方で、以下の選択基準にあてはまり除外基準に抵触しない患者さんです。しかし同意いただいた後でも検査等の結果によっては、参加いただけない場合もありますのでご了承ください。

【選択基準】

1) 以下のいずれかの診断をうけている 1 歳から 7 歳未満の患児

- ① 脳性麻痺の診断をうけている症例
- 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) 患者さんの HLA 型(ヒト白血球抗原) とドナーの臍帯血の HLA 型(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

【除外基準】

以下のいずれかに該当する患者さんは参加いただけません。

- ① 遺伝子疾患がドナーまたは患者さんで確認された症例
- 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・およ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 患者さんの感染症(B 型肝炎、C 型肝炎、HIV、HTLV-1、梅毒)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(B 型肝炎、C 型肝炎、HIV、HTLV-1、梅毒)が陽性と確認された症例
- ⑫ 検査用保管検体の無菌検査(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

選択基準の 1) を満たし、除外基準の①～⑪に該当しない患者さん・ご家族にまず、同意説明を行います。研究を進めるに従って確認された項目が除外基準に該当すればその時点で中止になりますし、最終的に選択基準 2) の基準が満たされない場合もその時点で研究は終了となり、臍帯血輸血を行うことができないことをご了承下さい。



【輸血基準】

「特定細胞加工物に対する試験および判定基準」の基準に従い判定されます。

特定細胞加工物に対する試験および判定基準

実施する機関	過程	確認を行う項目
高知大学	前診察	代諾者からの同意書を取得していること
		患者さんの適格性の確認（感染症検査含む*2）
		患者さんのHLA 検査*1の実施とドナー検体のHLA 検査*1が6つのうち4つ以上一致していること
		患者の血液型検査の実施、ドナーの血液型の確認
		お母さんの感染症検査*2結果、問題がないと確認されていること
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」に基づき輸血用の臍帯血が製造及び品質管理されていること
	払出	患者さんのHLA 検査*1とドナーのHLA 検査*1の連絡後適切に輸送されていることを確認
	輸送	細胞バンクによる輸送が適切にされていること
細胞バンク/ 高知大学	受領時	輸送容器の温度記録/外観から問題がないことを確認できること
		輸血用臍帯血の外観異常（破損、漏れ等）がないこと
		輸血用臍帯血と同封された書類により当該患者さんに使用するものであることを確認
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
		必要な細胞の生存率が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結果が問題ないこと
	診察	臍帯血輸血前の診察・検査*6結果により臍帯血投与に問題がないこと

*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、変法テ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

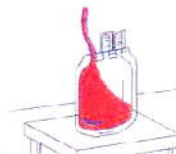
臨床研究の説明

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



例



有核細胞

セルプロセッシングセンター

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%ヒトアルブミン＋
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

6.ドナーとなるお子さんへの説明について

患者さんに輸血する臍帯血は将来ドナーが罹患する可能性のある各種疾患の治療に利用するため患者さんのお母さんとドナーを繋いでいた臍帯から採取され、保管されたものです。この研究では、ドナーが患者さんの同胞であり、臍帯血を採取された子は、使用できるはずの自らの臍帯血を患者さんに提供するため将来の利用ができなくなります。一方、患者さん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ります。ドナーと患者さんはまだ幼く、患者さんの研究参加、ドナーの細胞提供の同意を本人から得ることはできません。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いただきますが、この研究のようにドナーと患者さん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ります。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患者さん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させていただきます。

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させていただきます。親権者はついつい、患者さんの方に向きがちになりますので、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ります。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、余計に不安になります。ドナーは臍帯血を提供しても患者さん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ますし、提供しなくても、将来、あの時提供していれば患者さんの症状は改善したかもしれないと思います。決してドナーのせいではないのに責任を感じてしまいます。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ません。ドナーにも相当の不利益があることをご理解いただき、ご配慮をお願いいたします。この点について、必要があれば相談に乗りますので、遠慮なくご連絡ください。

2) 説明は、親権者等には説明文書、7 歳以上のお子さんに対してはアセント文書やイラスト、7 歳未満のお子さんにはイラストを使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います。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、患者さん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します。説明から代諾にいたる経緯は詳細に記録に残します。

3) ドナーへの説明は代諾者である親権者にも同席していただきます。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います。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してします。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ます。この研究でも同様の役割を担います。また、ドナーの同意書には立会人も署名いたします。

4) ドナーと患者さんに対しては、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します。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者とチームで判断します。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ますので、ご自宅で保管願います。成長の過程で読み返していただき、疑問があれば、なんでも聞いてください。

5) ドナーと患者さんの親権者が同一でない場合など、ドナーが当院にいらっしゃることが難しい場合は、web や電話で説明をさせていただきます。対面よりも判断が難しいため、数回に分けて説明をさせていただく場合もあります。この研究に参加することによって保管されていた臍帯血をすべて使用することも含め、ご家族でも話し合い、可能な限りドナーの理解を得てください。前診察までに、同意文書への署名にて意思の確認を行います。

7.実施予定期間

患者さんの募集期間は 2022 年 3 月末までです。

患者さんが研究に参加する期間は臍帯血輸血 8 週間前から輸血後 24 か月、合計約 26 か月になります。

研究全体の期間は 2024 年 9 月までの予定です。

8.参加予定人数

参加予定人数は 5 例です。

9.研究の方法

かかりつけの先生(主治医)からの紹介状を持って患者さん・ご家族は高知大学医学部附属病院に来院していただきます。

【前診察:臍帯血輸血 6 週間前】

まず、一般的な診察をして、紹介状の内容などからこの同意説明を行います。同意書に署名をいただきましたら、研究のための診察を行います。

そのときに患者さんの感染症検査(B 型肝炎検査、C 型肝炎検査、HTLV-1 検査、HIV 検査、梅毒検査)とドナーの母子手帳などより、お母さんの感染症の検査結果(B

型肝炎検査、C型肝炎検査、HTLV-1検査、HIV検査、梅毒検査)を確認します。確認が出来なければ、あらためて検査を行っていただきます。感染症のある場合には、免疫抑制剤の使用により、感染症の悪化の恐れがあります。そのために感染症の検査を行い、陽性の場合には研究への参加を見送らせて頂きます。

また、患者さんのHLA型とドナーのHLA型の一致の割合を調べます。

患者さんのHLA型は患者さんの口腔粘膜を綿棒で拭いとって調べます。ドナーのHLA型については細胞バンクより検査結果を高知大学に送っていただきます。HLA検査の結果は後日担当医師より電話で適合または不適合をお伝えいたします。検査結果はコピーを郵送致します

ドナーの臍帯血細胞のうちの一部を検査用(検査用保管検体といいます)として高知大学医学部附属病院に送ってもらいます。そこで、細菌検査やウイルス検査、細胞数などの検査を行います。

これらの検査の結果で、不適格な場合にはこの時点で終了になります。

ドナーの血液型と患者さんの血液型を調べます。細胞バンクやその他の医療機関ですでに検査結果がある場合にはその結果を採用することも可能です。検査結果がない場合には本院で検査を致します。血液型が一致しない場合には副反応等出現の予防のため、輸血前にハプトグロビン製剤を投与する場合があります。ハプトグロビン製剤の不利益については後程説明を致します。(p19)

＜ご自宅での口腔粘膜採取による HLA 検査を希望される場合＞



HLA 検査ご自宅での口腔粘膜採取の流れ

研究参加希望を主治医にお伝えください。
主治医より実施責任者に紹介状を送って頂きます。

実施責任者より研究の流れ（予約についてなど）および希望に応じて
電話にて患児の口腔粘膜自宅採取について説明をします。



口腔粘膜自宅採取の希望があれば、実施責任者にお伝えください。

同意説明文書及び口腔粘膜採取キットをご自宅へ郵送いたします。
この時点ではまだ採取はしないでください。

実施責任者より電話で同意説明を行います。



研究の内容及び HLA 検査についてご理解いただきましたら、
同意書にご署名をして頂き、2 部とも同封の返信用封筒にて高知大学に
郵送してください。

同意書を受領しご署名を確認後、お電話で口腔粘膜採取日及び投函について説明を致します。
また同意書のお控えを返送致します。

口腔粘膜を採取されたら、同封のレターパックで投函して下さい。
※検体採取不良などの場合、再度採取をお願いする場合がございます。



後日 実施責任者より検査結果を適格または不適格のみ電話で伝えいたします。なお検査結果
はコピーを郵送させていただきます。

適格の場合、来院時に再度対面で研究担当医師より研究についての説明を行います。再度、文
書で同意を頂き、次のステップになります。

＜ご自宅での口腔粘膜採取によるHLA 検査を希望される場合＞

同意説明文書とHLA 検査口腔粘膜採取キットをご自宅にお送りします。まず、研究担当医師よりお電話などで研究の説明をします。この方法をご希望の場合は、同意書の「□HLA 検査を遠隔で行うことを希望します。」に✓を入れて高知大学医学部附属病院にお送り下さい。

同意書を確認しましたら、口腔粘膜を採取していただく日程などをご連絡致します。ご自宅で臍帯血輸血を受ける患者さんの口腔粘膜を検査キット(綿棒のようなもの)で拭い、検査会社にお送りしていただきます。前ページの表をご参照下さい。

【第1回症例検討委員会】

前診察や細胞バンクから送られてきた臍帯血関連情報や保管されている臍帯血の検査を行い、患者さんが臍帯血輸血を受けることに問題がないか、研究者グループから独立した委員会で検討を行います。その結果で入院の日程を調整させていただきます。

【入院】

臍帯血輸血 2 週間前に入院していただきます。

入院の期間は輸血終了後約 3 週間ふくめ、合計 5 週間～6 週間で予定しています。輸血までにスケジュール表にあるような各種検査を行います。

【第2回症例検討委員会】

スケジュール表にあるような検査の結果や「特定細胞加工物に対する試験および判定基準」に従い判定をおこない、臍帯血輸血を行えるか第 2 回目の症例検討委員会で検討します。

【輸血前日】

臍帯血輸血は患者さん自身の臍帯血ではなく、免疫反応が起こる可能性も否定できないため、予防目的で臍帯血輸血 12 時間前までに生理食塩水と混合したシクロスポリン 1 回 2 mg/Kg を 4 時間かけて投与します。シクロスポリンは臍帯血輸血 12 日後まで行います。

【臍帯血輸血】

午前中の診察の結果、臍帯血輸血を行うことにこの時点で問題ないと判断されたら、臍帯血輸血を行う準備をします。

臍帯血輸血は 2.5%ヒトアルブミンが混合された溶液を用いるためにヒト血液を材料にしていることによる感染症伝播のリスクも完全に否定は出来ません。そのために臍帯

血輸血開始 30 分前に水溶性プレドニン 1 mg/Kg の投与を行います。

臍帯血輸血を行う午前中に発熱などがあった場合は延期をするかもしれません。臍帯血輸血をしている間は、15 分おきに血圧を測ったり、熱を測ったり、患者さんの状態をみます。輸血の後も 30 分後、1 時間後、2 時間後に血圧を測ったり、熱を測ったりします。

また、大変まれではありますが、送られてきた臍帯血細胞すべてを検査することができないため、他の容器に入った細胞が汚染されているかもしれません。そういった場合の対応も含め、臍帯血輸血中の嚴重なバイタルサイン等の観察をはじめ、輸血終了後も患者さんの状態には留意し、不調・異変のあった場合には感染症等の検査も適宜行います。

【ハプトグロビン製剤の投与について】

血液型が一致していない場合には副作用出現の予防のためにハプトグロビン製剤を投与します。ハプトグロビン製剤は血液製剤の一つです。

3 歳未満は 1 回 1,500 単位、3 歳以上は 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します。

血液型が一致している場合でも、輸血後から尿潜血(2+)以上が認められた場合には上記の基準でハプトグロビン製剤を投与します。また、必要に応じて反復投与する場合もあります。

【退院まで】

退院までにはスケジュール表のように安全性と有効性の確認を行います。

患者さんの状態に特に問題がなければ退院になります。

【退院後】

臍帯血輸血 6 か月後、12 か月後、24 か月後に高知大学医学部附属病院に入院していただいてスケジュール表のとおり検査を行います。

輸血 3 か月後、9 か月後は患者さんの状態をお電話やメールで確認をさせていただきます。

【採血や採尿の量について】

血液検査のための 1 回の採血量は 4-6ml を予定しています。

感染症(B 型肝炎検査、C 型肝炎検査、HTLV-1 検査、HIV 検査、梅毒検査)を調べるためとシクロスポリンの投与中は血液中のシクロスポリン濃度を調べるために 1 回 1~2ml の採血を行います。検査全体に必要な血液の量は 最大 42mlとなります。

尿の検査も行います。1 回に必要な量は 5-10ml です。
尿検査の量は1回 5-10ml として同じく 7 回検査をしますので最大 70ml になります。
これらは患者さんの健康に影響を及ぼす量ではありません。この他に何らかの原因で
患者さんの安全性を調べるために採血や検尿が必要になる場合もあります。

【鎮静処置を必要とする検査について】

MRI・脳波などの長時間同じ姿勢をとる検査を行う場合、患者さんの安全のために、
静脈麻酔によって鎮静処置を行うことがあります。鎮静処置に伴うリスクについては
後ほど説明します。使用前には再度、検査や使用するお薬について説明をします。
但し、金属植込み等の特段の理由がある場合には MRI 撮影ができない場合は CT 撮
影を代用させていただきます。

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
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}			○		○	○	○	○

*1: 患者さん及びご家族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: B 型肝炎検査、C 型肝炎検査、HTLV-1 検査、HIV 検査、梅毒検査

*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: 発達遅延・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。

10.免疫抑制療法とシクロスポリン投与に関して

本研究では本人のものではない、同胞の臍帯血輸血を行うことから、輸血時に拒絶やドナー由来のリンパ球によって GVHD(移植片対宿主病)が引き起こされる危険性があります。その予防としてシクロスポリンを使用します。

GVHD は造血幹細胞浮遊液中に含まれるドナー由来の T 細胞が活性化され、炎症性サイトカインが放出されることで発症します。そしてこの GVHD は患者とドナーのヒト白血球抗原(HLA)の組み合わせの違いに関係します。急性 GVHD は輸血後早期に起こり、発熱に続いて皮疹、下痢、黄疸などを発症します。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きます。日本造血細胞移植学会の移植登録データによると重症の急性 GVHD の発症率は、HLA が適合した同胞間移植と HLA 適合非血縁者間移植ではそれぞれ 8%、13%とされており、欧米人と比較すると日本人は GVHD の程度は比較的軽いことが知られています。また末梢血幹細胞を用いた場合には輸注されるリンパ球数が多くなるため発症頻度が高く、逆に臍帯血を用いた場合には低くなることがわかっています。しかしながら、本研究では GVHD の発現の危険性を回避するために、シクロスポリンによる免疫抑制療法を行います。

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て下さい。

また、シクロスポリン投与期間中は、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ります。特に生ワクチン、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除外基準④に該当し、不適合となります。

シクロスポリン使用による主な副作用として、発疹、はきけ、多毛、手足の震え、喉が渇く、頭痛、めまいなどが報告されています。また、尿量減少、浮腫、倦怠感、疲れやすい、食欲不振、発疹、けいれん、視覚障害、胃のあたりが激しく痛む、吐き気などの症状に気づいたら、担当の医師に相談してください。今回のような短期使用の場合、シクロスポリンによる不利益は一過性であると言われていますが、腎障害や肝障害などの不利益を予防するためにシクロスポリンの血中濃度を測定して安全を確認します(別紙参照)。

11.研究終了後の治療

かかりつけの先生(主治医)とご相談のうえ、今までとおなじようにリハビリテーションなどを続けていただくようになることが予想されます。また、患者さんの状態について、当院の担当医から、かかりつけの先生に情報をいただくこともありますので、ご了承下さい。

12.研究参加により予測される利益、不利益

〈予測される利益〉

この研究で同胞間臍帯血細胞輸血の安全性の確認ができれば、将来同じような病気の患者さんの治療選択が広がるかもしれません。

また、同胞臍帯血細胞輸血によって、現在の運動機能の状況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ます。

〈不利益と予測されるリスク〉

同胞臍帯血の輸血に際し、先にお話したような感染のほか、輸血するための混合液を作成するときに使用する「ヒトアルブミン製剤」の材料がヒト血液ですので感染症のリスクも完全には否定できません。臍帯血を採取・保管した当時に行われた細菌検査の結果と、高知大学であらかじめ保管細胞の一部を融かして行う無菌試験の結果で、投与の可否を判断しますが、この検査には、菌を検出できる限度(検出限界)があるため、検出限界以下であれば、菌が混入していても陰性と判定されてしまいます。したがって、より安全に臍帯血を使うためには、検出限界以下の菌すらも極力入らないような環境レベルで臍帯血が処理されていることが理想です。しかし、臍帯血の処理施設は、都度変更・改善をしているため、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たわけではありません。すなわち、変更・改善前では、改善後と比べると、検出感度以下の菌が入り込む可能性が多く、それに伴い感染症を引き起こすリスクが生じます。当然、そのような万が一のことも踏まえた感染症の治療対策も備えながら、予後管理をしていきます。

また臍帯血輸血によるアレルギー反応が起こる可能性もあります。アレルギー反応を予防するため、臍帯血輸血の30分前に水溶性プレドニン1mg/kgを点滴静注します。プレドニン投与は免疫力を低下させるために、細菌、ウイルス、真菌(かび)などの感染症にかかりやすくなりますので、手洗い、うがい、マスク着用、などの一般的な注意が必要です。また、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ます。細心の注意を払い継続的に観察や測定を行います。

ドナーと患者さんの血液型が一致しない場合には赤血球や赤芽球の溶血が起こり腎不全を起こす場合もあります。その他の副作用としてはショックなどもあります。これらの副作用の予防のためにハプトグロビン製剤を投与します。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ます。これら感染やアレルギー等に対応するため、臍帯血輸血中の厳重なバイタルサイン等の観察はじめ、輸血終了後も患者さんの状態には留意し治療が必要な場合には速やかに治療を行います。

この研究では保管されているドナーの臍帯血を全て使用します。今回の研究に参加

していただくと、臍帯血の保管は無くなり、将来臍帯血が必要になるような病気にかかっても利用できなくなります。

〈静脈麻酔による鎮静に伴うリスクについて〉

MRI/CT・脳波などの検査を行う際に、静脈麻酔による鎮静処置を行う場合、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、循環抑制などがあります。使用する薬剤の副作用として、チアミールナトリウム（商品名イソゾール）：悪心・嘔吐、頭痛など、ミダゾラム（商品名ドルミカム）：舌根沈下、覚醒遅延などがあります。このような合併症や副作用の出現の確認や対応のために、麻酔・鎮静中および後は小児科医または看護師が付き添い、完全に覚醒するまで注意深く観察します。

13.研究への参加が中止となる場合について

研究中であっても、以下の場合には研究を中止させていただきます。

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きます場合がありますので、ご了承ください。

※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、意思の確認をさせていただきます。

- 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（その後の全ての観察の拒否）
- 3) 選択基準への不適合
- 4) 除外基準への該当
- 5) 死亡や、重篤な有害事象が生じ研究継続が困難となった場合
- 6) 検査および観察が出来なくなった場合
- 7) 医師が研究を中止したほうがよいと判断した場合
- 8) この臨床研究全体が中止となった場合

14.健康に関する重要な知見が得られた場合の取扱いについて

この研究では遺伝子情報として患者さん・ドナーのHLA型を調べます。HLAは白血球だけにあるのではなく、ほぼすべての細胞と体液に分布していて、組織適合性抗原（ヒトの免疫に関わる重要な分子）として働いていることが明らかになりました。しかし、この研究では輸血を行うための一致性のみの確認になりますので、健康に関する重要な知見は得られないと考えます。

患者さん・お母さんに係る検査の結果、臨床上特に重要な知見が得られた場合、患

者さん・ご家族の希望に応じて伝えることとします。

15.他の治療法について

現在のところ、脳性麻痺を治す薬はありません。そのため、傷ついていない脳細胞を正しく発育させることが最も大切な治療ともいえます。手足を正しく動かしたり、正しい姿勢をとったり、多くの物に触れたりといったリハビリテーションを続けていくことが重要です。

16.研究への参加および同意撤回の自由について

この研究への参加は患者さん及びご家族の自由です。

参加に同意していただける場合には同意書に署名または記名押印をお願いいたします。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。

いったん参加に同意をいただいた場合でも、同意を撤回することができます。同意撤回をしても不利益な扱いを受けることはございません。その場合、提供していただいた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はありません。

但し、ドナーの臍帯血を輸血用に解凍を行った後に同意撤回を申し出られた場合、ドナーの臍帯血は品質が低下する可能性もあり、他の目的で使用が出来ない状態になってしまいます。ドナーの臍帯血を大切に扱うため、輸血実施の検討については、それまでに十分にご家族間でお話をされることをお勧めします。

また、臍帯血輸血を行った後に同意を撤回される場合においても、輸血 24 か月後までは患者さんの状況をお電話などで確認をさせていただくことをご了承下さい。

輸血後において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には公表結果の撤回はできません。また、診療情報も廃棄ができないことをご了承下さい。

同意撤回時には同意撤回書にご署名、日付を記載していただきます。そのときに、それまでにご提供いただいたデータや検体の使用については氏名・住所を除いた形で使用させていただくことにご了解をいただけるか確認をいたしますので、こちらも自由意思でご回答下さい。

17.健康被害が発生した場合について

この研究に参加中、患者さんに健康被害が発症した場合は、医師が適切な治療を行います。その際、検査や治療が必要となった場合の費用は、当院が負担します。

その健康被害の原因がこの研究へ参加したことによって発症したと判断された場合は、再生医療等臨床研究補償制度に従い、死亡および重度障害(2級以上)に対しては本院が加入している「再生医療等研究補償保険」の補償の対象となります。

【お問い合わせ先】

＜平日 9:00～17:00＞

高知大学医学部小児思春期医学教室 TEL: 088-880-2355

＜平日 17:00～9:00、及び休日＞

高知大学医学部附属病院小児病棟 TEL: 088-880-2494

18.研究や入院の費用負担について

この研究に関する費用は高知大学医学部附属病院にて負担します。ただし施設までの交通費は患者さん(ご家族)の自己負担となりますことご了承下さい。

19.個人情報等の取り扱いについて

- 1) この研究で得られた結果は、患者さん・ドナー・お母さんのお名前・住所を切り離したうえでコード番号を用いて、データの解析などに利用されます。また研究結果について学術雑誌や学会で報告される場合にも、患者さん・ドナーのお名前や個人が特定できるような情報が公表されるようなことは一切ありません。
- 2) 研究に参加された場合、この研究が適切かつ安全に実施されている事、患者さん・ドナー・お母さんの人権が守られている事、検査や診断の結果が正しく報告されている事を確認する目的で、特定認定再生医療等委員会、厚生労働省の職員、また医療機関の管理者や実施責任者より指名のあったものなどが、患者さん・ドナー・お母さんのカルテ、検査記録などの医療記録を直接閲覧することがありますが、患者さん・ドナー・お母さんの個人情報 は 厳重に守られます。同意書に署名を頂くとこの直接閲覧についてもご了承いただいたこととさせていただきます。
- 3) この研究で得られたデータは、30 年間、適切に保管されます。
- 4) 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、すべて患者さんに輸血されるため試料として保管はされません。なお、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 年間保管されます。ただし、これより

も長期間の保管が必要となる場合もあります。

- 5) 実施責任者及び細胞バンクは保管期間の過ぎたデータ・試料は破棄する場合にも、個人情報漏えいしないように適切な方法により破棄をいたします。

20.研究の資金(企業との関わり)について

この研究の資金は高知大学医学部小児思春期医学教室への奨学寄附金によるものであり、細胞バンクからの資金提供はありません。

また、細胞バンクは、臍帯血の採取から保管に関わる部分については患者さんのご家族との契約であり、本研究で保管している臍帯血をこの研究に用いることについては別途細胞バンクと本学との間で「特定細胞加工物製造委託契約」を結び行います。本学で行われる研究の実施には細胞バンクは関与しませんので、研究の信頼性を損ねるようなことはありません。

21.将来の研究のために用いる可能性

患者さんから提供されたこの研究での診療情報などのデータは将来の研究に用いる可能性もあります。その場合は高知大学医学部附属病院のホームページで研究について公開を行い、データの使用拒否の申出の合った場合には使用いたしません。また使用させていただく場合には患者さん個人が特定できないようにして使用させていただきます。

22.臨床研究から生じる知的財産権について

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もあります。この場合、本研究に関与した機関および研究者等に帰属し、患者さんには帰属しません。

23.研究に関する情報公開の方法

希望に応じて、研究参加者の個人情報の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方法についての資料を閲覧することができます。冒頭のお問い合わせ先にご連絡をお願いします。

なお、この研究は厚生労働省の臨床研究データベース「JRCT (Japan Registry of Clinical Trials) <https://jrct.niph.go.jp/>」で公開されていますので、研究の内容や進捗状況、結果等についてご覧いただくこともできます。

24. 患者さん・ドナーとご家族へのサポート体制

この研究は、同胞の臍帯血を患者さんに提供いただくことで実施が可能になります。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りました。このことによって研究期間終了後に親権者、ドナー、患者さんに何らかの問題が生じるかもしれません。その場合には当院が問題の解決のお手伝いをさせていただきます。ドナーと患者さん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・患者さん・ドナーの相談に乗りフォローを継続的に行っていきます。

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させていただきます。同行が難しい場合は親権者等にお聞きます。

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患者さん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ます。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します。親権者からの相談は随時受け付けます。ドナー・患者さんから直接ご連絡いただいても結構です。

親権者、ドナー、患者さん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します。

長期間のサポートとなりますので教職員の異動はありますが、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まいりますので、ご遠慮なくお問い合わせください。

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