

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

	<p>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。</p> <p>新生児脳卒中後遺症による小児脳性麻痺に対して、自己さい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、自己さい帯血幹細胞輸血後、改善例や著効例が報告され始めている状況にある。6)、16)</p> <p>上記の前臨床試験の結果、さらに米国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さい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。</p>
臨床研究の実施計画	<p>1. 研究の概要</p> <p>研究の概要は以下の通りである(シエーマを参照)。</p> <p>1.1. 目的</p> <p>1) 自己さい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</p> <p>2) 主要評価項目：有害事象の有無・種類、重症度、安全性</p> <p>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)。</p> <p>1.2. 対象</p> <p>自己さい帯血幹細胞を保有する脳性麻痺児。</p> <p>1.3. 治療</p> <p>本治療は、出生時に採取し凍結保存された本人のさい帯血を、融解して経静脈的に投与する。(さい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「さい帯血幹細胞の分離と輸血プロトコル」を参照)。</p> <p>1.4. 目標症例数と研究期間</p>

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

- 1) 目標症例数: 脳性麻痺児10症例
- 2) 登録期間: 2010年9月1日より2014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, しかし変化しう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.

[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とか, 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

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

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ヶ月を過ぎると顎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。

[分類] 麻痺の部位と筋緊張や動きの異常の質的差によって分類される。

(1)両麻痺:両下肢の麻痺が主で上肢は軽い。大部分は痙直性であり、未熟児が原因であることが多い。つかまり立ちの時期が長く独歩ができないことが多い。

(2)片麻痺:片側の上下肢の麻痺であるが、上肢の方が重い。大部分は痙直性である。

(3)四肢麻痺:四肢共に麻痺のある形。痙直強剛型であることが多い。

(4)アトーゼ型:不随意運動型で、四肢の唐突でふらつくようなぎこちない動き、体がねじれるような動きが乳児期後半から現れる。筋緊張は低下している。核黄疸はこの型となることが多い。

(5)緊張性アトーゼ型:体の緊張を伴う不随意運動型。仮死や核黄疸が原因となりやすい。

(6)その他:失調型、無緊張型など。無緊張型は一般に重症である。

[経過・予後] 両麻痺の軽症例では始歩は2～3歳、1歳頃座位がとれれば7歳頃までに独歩できる場合が多いが、装具や杖が必要になることもある。片麻痺では2歳頃独歩可能になるが知的発達遅滞のあるものは遅れる。四肢麻痺では1歳までに顎定していれば学齡頃独歩の期待はできるが一般に重症であり、学齡までに立位を保持できるかどうか将来歩行できるかの鍵になる。アトーゼ型では4歳までに座位保持できれば独歩の可能性が十分ある。3歳までに顎定しない例では歩行の望みは少ない。しかしこれらはあくまで目安であって病変の広がりや環境条件によって違ってくるのはいうまでもない。

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

[診断] 新生児期より下記の3点があればrisk baby(危険児)として、すぐ指導を開始する。

1)重症妊娠中毒症など妊娠中の合併症,出生時仮死(Apgar 4点以下)など出生時の異常,出生体重2000g以下。

2)新生児期症状として,哺乳困難,呼吸障害,無欲状,痙攣,低体温,持続性嘔吐,重症黄疸など。

3)新生児期の神経所見として筋緊張や姿勢の異常(特に低緊張),新生児反射の異常(Moro反射の欠如)など,片側症状など。

C.P.の診断基準は次の4要点にまとめられる。

(a)運動発達の遅れ: 頸定は4ヶ月で3/4の乳児が獲得しているが,6ヶ月でも頸定しないものは2%にすぎない。これを正常と異常の境界線と考えると,寝返り9ヶ月,座位11ヶ月,よつばいつかまり立ち14ヶ月,独歩18ヶ月が境界線となる。

(b)筋緊張の異常: 四肢筋の痙性が初期から現れる場合もあるが,はじめは低緊張であることも多い。腱反射は亢進しており足クローヌスも出現しやすい。ただしrisk babyではこれらが出現していても5ヶ月頃から正常化すること多いので注意する。

(c)姿勢の異常: 自発運動が少なく固定した姿位をとったり,わずかの刺激に過敏で体をそりかえらせる。非対称性緊張性頸反射(顔を向けた側の上下肢伸展反対側屈曲)姿勢を常時とっていたり,5ヶ月過ぎても誘発される。5~6ヶ月過ぎても拇指をかたく握りこんでいる。両手を持って引き起こすと足を硬くしてそのまま立ってしまう。アテトーゼでは動作時に口を大きく開いたり身体がねじれるような動きが現れる。

(d)反応・反射の異常: 乳幼児の運動発達は姿勢反射の発達にささえられている。Moro反射が消え頸定が確実となり,非対称性緊張性頸反射が消えて体を正中位に保ち両手動作が可能になり,頸の立ち直り反応が出てねがえりがうてるようになり,対称性緊張性頸反射が消えて,パラシュート反応(倒れそうになったときの手の保護伸展反応)が出てよつばいができるようになり,また足底の把握反射が消えて独歩可能になる。これら重要な反応の出現の遅れや新生児反射の残存がみられる。同時に眼球運動の異常(落陽現象など)や追視の遅れ,音への反応の発現などにも注意する。

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

検査は他疾患との鑑別や合併症状の有無の診断に必要である。CT検査は理学的所見では得られない情報を与えてくれるが、臨床の重症度とは必ずしも一致しない。脳波は発達に伴い変化するのでフォローする。痙攣のある例では必要である。聴覚検査、発達テストも行う。

[鑑別診断] 運動発達の遅れを示す疾患、異常行動をきたす疾患はすべて鑑別の対象となるが、主なものをあげておく。

・乳幼児期発症の代謝変性疾患、・脊髄疾患、・末梢神経疾患、・筋疾患、
・骨関節疾患、・脳血管障害、・脳腫瘍、・難聴（平衡障害、低緊張を伴うもの）、
・重症内臓疾患、・染色体異常症、・精神発達遅滞、・正常化する運動発達遅滞（良性筋緊張低下、いざり移動児、習慣性尖足歩行など）、
・胎内感染症。

[治療] 運動療法が運動障害の治療の主軸である。乳児の運動発達は感覚－運動系の相互作用により行われるが、運動訓練の基本は異常運動パターンを抑制し、それが固定化することを防止し、正常運動パターンによる促進を行うことにより、可塑性に富んだ脳の代償機能を十分に賦活することがある。そのような神経生理学的方法としてBobath法、Voita法が用いられる。Bobath法では異常姿勢運動の抑制のためkey points of controlを用い、子供を介助して運動を修正し、徐々に介助をへらし正常運動パターンでの活動能力や自主性を育てる。乳児から大人まで、また呼吸や言語治療など多方面に応用のきくすぐれた訓練法である。Voitaは、姿勢反射の異常のみを示す状態を中枢性協調障害と名づけた。そして、特定部位を刺激して反射性ねがえり、反射性よつばいを誘発し強力に正常パターンを覚えこませていく。子供の状態に応じて正しくこれらの訓練を行い、日常生活の中でもこれを応用してゆくことが運動の予後を改善する。

幼児期以上になると足りない機能を補い変形拘縮を予防し目的動作を行いやすくするため矯正装具、杖などが用いられる。

固定した変形拘縮の矯正や筋バランスの回復、姿勢安定性の改善などのため、尖足や内転筋拘縮に対して神経ブロック、末梢神経切除術、腱延長術、骨切り術などの整形外科手術が行われる。これら変形は急な成長の見られる4～6歳、10～15歳に増強するため特に注意する。

薬物療法では痙性に對し種々の抗痙縮剤が用いられる。常用される

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

のは,diazepam(セルシン),dantrolen(ダントリウム),baclofen(ギャバロン)などであるが,精神緊張に伴い筋緊張が大きく変化するタイプでは精神安定剤が功を奏する.合併した癲癇の治療にはそれぞれの発作型により抗痙攣剤を使用する.

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例では,神経心理学的あるいは言語病理学的アプローチが行われ,保育教育面でも特殊な配慮が必要な場合も多い.成長後は職業カウンセリングを含め,社会の一員として生きがいのある人生をおくることができるよう援助する.

以上のように,C.P.の治療には問題点がたくさんあり,一生を通じて多方面からの援助が必要なため,全人的な発達を促すという視点から「療育」という言葉が使われる.関与する職種も,医師,運動療法士,作業療法士,言語療法士,心理指導員,保母,看護師,ケースワーカー,教師,歯科衛生士など,多職種によるチームアプローチが必要である.したがって,これができる療育施設へ早期に紹介し,専門医と連携を保ちながら,健康管理や合併症の治療,家族本人に対する心理的援助を実施できる家庭医がいることが,患児がよりよい人生をおくるために重要なことである17).

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

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,本研究への参加候補となる患者が生後1週間から8歳の乳幼児であり,なおかつ意志決定が未熟であるため,代諾者に対して,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

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

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。

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

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

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「さい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

自己さい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帯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

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

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

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

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

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)

7.1.3.2. 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. 知能・運動機能発達検査

7.1.5.1. 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)

7.1.5.2. 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。

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

7.1.5.3. 検査項目

- 1) 大島分類 18)
小児科医師が判定する。
- 2) 社会生活力評価マニュアル 19)
小児科医師と臨床心理士とで判定する。
- 3) 運動障害程度 (GMFM) 20)
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

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)

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

- 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,ヒト幹細胞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

自己さい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。

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

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い血幹細胞を使用することで、将来別の目的に自己さいたい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、

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

研究責任医師または、研究分担医師の監督の下、その他のものも行っても良い。

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

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、追跡調査を被験者ごとに自己さい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最終登録終了または研究の中止までとなる。

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

12.3. 目標症例数の設定根拠

本研究での主要評価項目は、プロトコル治療の安全性を評価することであり、その効果については副次評価項目としている。

そのため、本研究ではプロトコル治療の効果についての推定精度、または効果の有無の仮説に対する統計的検定に基づく定型的な例数設計の方法論で目標症例数を規定しなかった。

しかしながら、目標症例数の設定として、本研究では以下のような調査報告と民間バンクであるステムセル社のさいたい血の保管数を根拠とした。

我国における難治性小児脳障害等の患者数は、厚生労働省研究班の調査によると、出生数2000人当たり1人以上発生しているとしているが、各書では1000人当たり2～4人発生していると推計しているものが多く見られる。仮に1000の出生に対して2人発生するとした場合、ステムセル社のさい帯血保管者数は18000人を超え、年間の保管数は約3500人である。

これらのことから、現時点で約30名の潜在的な患者がいると想定される。そのうち1/3が治療対象者と考え、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。

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。

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

	<p>16. 記録等の保存</p> <p>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。</p> <p>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。</p>				
被験者等に関するインフォームド・コンセント					
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 30%;">手続</td> <td>別紙「被験者の同意の取得方法」参照。</td> </tr> <tr> <td>説明事項</td> <td>別紙「小児脳性麻痺に対する自己さい帯血幹細胞輸血」保護者への説明文書、および同意書参照。</td> </tr> </table>	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さい帯血幹細胞輸血」保護者への説明文書、および同意書参照。	
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さい帯血幹細胞輸血」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					
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 30%;">理由</td> <td> <p>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、</p> <p>①自己さい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、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19)。</p> </td> </tr> <tr> <td>代諾者の選定方針</td> <td>別紙「被験者の同意の取得方法」参照。</td> </tr> </table>	理由	<p>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、</p> <p>①自己さい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、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19)。</p>	代諾者の選定方針	別紙「被験者の同意の取得方法」参照。	
理由	<p>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、</p> <p>①自己さい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、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19)。</p>				
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	<p>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。</p> <p>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、</p>				

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

	<p>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。</p> <p>重篤な有害事象への対応について</p> <p>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</p> <p>1)さい帯血幹細胞臨床研究</p> <p>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)ができ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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p>
<p>臨床研究終了後の追跡調査の方法</p>	<p>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。</p> <p>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。</p>
<p>臨床研究に伴う補償</p>	

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

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)	<p>①費用</p> <p>症例対象者のに細胞分離,保管費用は無償とし,細胞の搬入,品質検査費用は有償とする。その他の当該臨床研究のかかる費用は高知大学医学部が負担する。</p> <p>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</p> <p>米国デューク大学で脳性麻痺等,難治性脳障害児に関するさい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。</p> <p>我が国での本研究は当大学が初めてとなる。</p>

参考文献

- (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, Lyerly 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