

先進医療B 実施計画等評価表（番号 B146）

評価委員 主担当： 松山
副担当： 掛江 副担当： 飛田

先進医療の名称	脳性麻痺に対する自家臍帯血由来有核細胞輸血
申請医療機関	高知大学医学部附属病院
医療技術の概要	脳性麻痺は、分娩 1000 例に対して2例発症するといわれている。治療法に関しては特異的なものはないが、リハビリテーションが広く行われている。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。その他としてボツリヌス療法やバクロフェン髄注療法がある。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。 研究者らは、2017 年から、臨床研究「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—」を行った。輸血した6例全例で重篤な有害事象は認められず安全性に問題はなかった。運動改善効果が観察されていること、運動効果改善の良い例では言語能力の改善も観察されたこと、さらにこの運動改善効果が観察期間の3年間維持されることを報告した。 本研究では、脳性麻痺に対して自家臍帯血由来有核細胞輸血の有効性を明らかにするため運動障害を輸血実施前6か月間と輸血実施後6か月間の変化（スコアの差）で評価することである。副次的に、運動障害、発達障害、頭部 MRI 画像について輸血実施前後で比較を行い、前述との顆粒球を除く CD45 陽性細胞数との相関について検討する。さらに検討可能な症例で、頭部 MRI 画像において DTI 解析を加えることで脳内での変化の検討を行う。また安全性の検討も副次的に行う。 ○主要評価項目： 運動障害（粗大運動能力尺度：GMFM）の輸血実施前6か月間（1回目入院時（前観察期間の初回検査）と2回目入院時（前観察期間の最終検査））の変化（スコアの差）と輸血実施後6か月間（2回目入院時（前観察期間の最終検査））と輸血6か月後の変化（スコアの差）を比較する。 ○副次評価項目： ・有効性評価：輸血実施前（2回目入院時（前観察期間の最終

	検査))と輸血実施後(輸血1週間後、6、12か月後)の変化(スコアの差)を比較する。GMFM、発達遅滞・知的障害(5歳未満:新版K式発達検査(2020年版)、原則5歳以上:WISC-IV知能検査(不能の場合は新版K式発達検査(2020年版)))及び頭部MRI画像(但し、金属の埋め込み等の理由でMRI撮像ができない症例のみCT画像を代用する)の変化を比較する。 前述3項目、主要評価項目でのスコア変化(スコアの差)と顆粒球を除くCD45陽性細胞数との関連性を評価する。 ・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 ○予定試験期間:先進医療告示適用日~2038年5月31日 ○目標症例数:12例
--	---

【【実施体制の評価】 評価者： 松山

1. 実施責任医師等の体制	☒ 適 ・ 不適
2. 実施医療機関の体制	☒ 適 ・ 不適
3. 医療技術の有用性等	☒ 適 ・ 不適
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）	
実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）	

【倫理的観点からの評価】 評価者： 掛江

4. 同意に係る手続き、同意文書	適 ・ ☒ 不適
5. 補償内容	☒ 適 ・ 不適
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。） ・説明文書については、概ね適切に説明されていると考えますが、以下の点について気になりましたので、コメントさせていただきます。 ①説明文書 16 の費用負担の説明において、臍帯血の採取の費用が含まれていますが、当該技術は既に臍帯血を保存されている方を対象としている計画であるはずですので、現状に合わせて整理し、記載を修正頂くべきではないかと考えます。 ②説明文書 18 の研究の資金（企業との関わり）については、当該臨床研究にかかる費用は患者負担であることが書かれていますが、この項目は研究者と利益相反関係にあるとされるような研究資金が企業等から提供されていないかどうかを説明する項目ではないでしょうか。 ③同意書について、囲みの中のチェック項目が説明文書の小見出しと対応しておらず、説明文書を照らし合わせながらチェックすることが難しいものになっています。また、これらのチェックボックスのすべてにチェックを入れて頂く必要があることも明記されていません。 ④同意撤回書において、チェック項目の1つ目は確認事項で、2つ目は選択（意思表示）事項となっており、1つ目にはチェックが入っている必要があるが、2つ目には選択する場合のみチェックを入れれば良いものとなっていると思います。このように意味の異なるチェックボックスが並存しているために署名する側からは非常に分かりにくい印象があります。同意撤回書を受取る研究者の方も、どこにチェックが入っていなければ不備であるのかが分かりにくい様式となっているのは問題ではないでしょうか。 ・補償については、死亡および重度障害（2級以上）以外の場合は補償はなく、必要な検査や治療の費用は患者負担であることが説明されていることを確認しました。	
実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）	

・上記の事項について、部会で修正すべきとご判断頂いた事項を修正頂ければ適とさせて頂きたいと考えます。

【試験実施計画書等の評価】 評価者： 飛田

6. 期待される適応症、効能及び効果	☒ 適 ・ 不適
7. 予測される安全性情報	☒ 適 ・ 不適
8. 被験者の適格基準及び選定方法	☒ 適 ・ 不適
9. 治療計画の内容	☒ 適 ・ 不適
10. 有効性及び安全性の評価方法	☒ 適 ・ 不適
11. モニタリング体制及び実施方法	☒ 適 ・ 不適
12. 被験者等に対して重大な事態が生じた場合の 対処方法	☒ 適 ・ 不適
13. 試験に係る記録の取扱い及び管理・保存方法	☒ 適 ・ 不適
14. 患者負担の内容	☒ 適 ・ 不適
15. 起こりうる利害の衝突及び研究者等の関連組織 との関わり	☒ 適 ・ 不適
16. 個人情報保護の方法	☒ 適 ・ 不適

コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）

細胞バンクに自家臍帯血細胞を保管している小児脳性麻痺患者12例を対象とした単施設単群試験が計画されています。

有効性の主要評価項目である臍帯血細胞輸血前後（各6か月間）での粗大運動能力尺度 GMFM-88 総合点の変化については、年齢や障害度などによりバラツキが大きい指標であるが、少数例の先行研究等から有効性に関する閾値や判断基準の設定は困難であり、輸血前後6か月間での変化量の差及び個人内推移での評価を行うとされている。この点については、一定の理解はできますが、仮に結果として統計学的な有意差が示されたとしても、それが臨床的に意味のある差であるかは限りませんので、結果の解釈・報告については十分に注意が必要と考えます。

実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）

【1～16の総評】

総合評価	適	※ ☒ 条件付き適	継続審議	不適
------	---	---	------	----

予定症例数	12 例	予定試験期間	先進医療告示適用日～ 2038 年 5 月 31 日
実施条件：下記コメントを参照のこと。			
コメント欄（不適とした場合は、その理由を必ず記載ください。） （修正すれば適となる場合は、修正内容を記載ください。） 有効性の主要評価項目に関し、結果として統計学的な有意差が示されたとしても、それが臨床的に意味のある差であるか不明であり、結果の解釈・報告については十分に注意が必要と考えられます。また、単施設研究でもあることから、本研究終了後には、多施設研究も検討してください。			

※整理番号 146 の技術の評価について、条件付き適と記載されているものの部会での審議を経て継続審議と評価が変更された。