

国立研究開発法人国立国際医療研究センター認定再生医療等委員会審査結果・判定表 [令和5年8月31日(木)開催分]

No.	審査区分	再生医療等提供計画の計画番号	再生医療等の名称	再生医療等提供計画を提出した医療機関の名称及び管理者等の氏名	実施責任者の所属部署及び氏名	審査等業務の対象となった再生医療等提供計画を受け取った年月日	審査等業務に出席した者の氏名及び各委員及び技術専門員の審議案件ごとの審査等業務への関与に関する状況*1	評価書を提出した技術専門員の氏名	審査等業務の結論*2	判定日	意見の内容*2	意見の理由*2	コメント
1	定期報告	PC3220077	多血小板血漿処置（自家多血小板血漿による難治性皮膚潰瘍治療）	国立研究開発法人国立国際医療研究センター病院 杉山 温人	国立研究開発法人国立国際医療研究センター病院 皮膚科 玉木 毅	再生医療等提供計画（直近の新規申請）： 2022/1/28  今回の定期報告： 2023/8/15	審査等業務への参加： 石塚 正敏 加藤 規弘 梅澤 明弘 小澤 優一 丸木 一成 松林 和彦 高島 響子 審査等業務に参加できない者：なし 技術専門員評価：なし	評価書の提出はなし	適	2023/8/31	承認	報告対象期間について審査した結果、特に問題となる事項はないことが確認された。これまで同様に本再生医療技術は意義のある治療と判断するため実施の継続を認めること、一方で対象症例リクルートの在り方の十分な検討や申請者の工夫を求めるとの意見にて、参加者全員の合意を得て、「適」と判断された。	【質疑応答】 ・今後の症例リクルート方針は、一院内ホームページや病診連携の機会に患者紹介の依頼を予定している。 【指摘事項】 ・対象症例リクルートの在り方の十分な検討や申請者の工夫を求める。 【審議結果】 ・これまで同様に本再生医療技術は意義のある治療と判断するため実施の継続を認める。
2	定期報告	JRCTc030220161	慢性膵炎等に対する膵全摘術に伴う自家膵島移植の臨床試験	国立研究開発法人国立国際医療研究センター病院 杉山 温人	国立研究開発法人国立国際医療研究センター病院肝胆膵外科医師/研究所膵島移植プロジェクト長 霜田 雅之	再生医療等提供計画（前回の変更申請）： 2023/3/22  今回の定期報告： 2023/8/23	審査等業務への参加： 石塚 正敏 加藤 規弘 梅澤 明弘 小澤 優一 丸木 一成 松林 和彦 高島 響子 審査等業務に参加できない者：なし 技術専門員評価：なし	評価書の提出はなし	適	2023/8/31	承認	報告対象期間について審査した結果、定期報告を認める。不適合は「重大なもの」には該当しないと判断するが、適時適切な手順書の改訂や手順書に従った対応をされていなかった点は十分な対応を行うこととの意見があり、参加委員全員の合意を得て、「適」と判断された。	【質疑応答】 ・不適合が重大ではないと判断した詳細な理由と今後の対策は、→1件目は患者の容態・安全性を鑑みた対応であり、重大な不適合には該当しない考え。2件目は自家膵島移植の出荷判定基準には含まれていない、参考資料としての最終産物培養検査にていくつかの菌が検出されたことを背景に3点の指摘があった。1点目の指摘は「菌が検出されたことをいくつかの記録書に記載する」と定めているところ、一部の文書に記載がなかった点。手順書自体の誤りで今後は改訂予定である。2点目の指摘は「後日菌が検出された場合には逸脱報告書に記載する」と定めていたが作成していなかった点。手順書が過言であったと考えており、改訂及び逸脱報告書を後日作成する予定。3点目の指摘は「菌が検出されたことを被験者に伝える」と定めているところ、被験者本人及び家族へ説明したが「説明したことの記録」を電子カルテに残していなかった点、今後は留意する。被験者の安全性への影響はなかったと考え、出荷判定検査では出荷基準を満たしていたこと、本被験者は過去手術の影響で少量の菌検出はほとんど必発であるとの背景、膵島移植時は洗浄と希釈を繰り返して基準値以下になった場合に移植する手順としており、本被験者も同様に実施したこと、本被験者の術後臨床経過としても膵島からの感染はみられなかったこと。3件目は細胞調整加工施設における標準業務手順書の誤りや対応漏れで今後の改訂や対応を行う。 ・本研究は将来的な保険収載に向けた計画か→自家膵島移植部分を先進医療Bとして実施。安全性と有効性を検証し、成功すれば保険収載を申請予定。 【指摘事項】 ・適時適切な手順書の改訂や手順書に従った対応をされていなかった点は十分な対応を行うこと。 【審議結果】 ・定期報告を認めること、不適合は「重大なもの」には該当しないと判断する。

3	疾病等報告	JRCTc030220161	慢性膵炎等に対する膵全摘術に伴う自家膵島移植の臨床試験	国立研究開発法人国立国際医療研究センター病院 杉山 温人	国立研究開発法人国立国際医療研究センター病院肝胆膵外科医師/研究所膵島移植プロジェクト長 霜田 雅之	再生医療等提供計画：2023/3/22  (疾病等報告) 第1報：2023/7/11 第2報：2023/8/25	審査等業務への参加： 石塚 正敏 加藤 規弘 梅澤 明弘 小澤 優一 丸木 一成 松林 和彦 高島 響子 審査等業務に参加できない者：なし 技術専門員評価：あり	再生医療等の対象疾患等の専門家：秋山 純一	継続審査	2023/8/31	<ul style="list-style-type: none"> <li>・本事象のような転帰をたどることは稀であることを鑑み、本再生医療等提供計画は継続可能である。膵島移植を待っておられる患者さんに対し、できるだけ支障を来さないような迅速な対応を取るため、以下の指示に対応することを条件に第3例目以降の実施を認める。</li> <li>・本事象を教訓としてより安全な治療を心がけ、患者管理に生かすべきであり、膵島移植前の被験者への説明や同意取得、移植実施医療機関への入院が困難な場合の連携体制の構築、長期的なフォロー、これらについて試験実施計画書及び説明文書へ明記するための改訂を行うこと。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・本事象は術前の肝機能に異常はなかったこと、膵島移植そのものとの因果関係はなく、膵切除に伴う膵臓によるある種の免疫力低下との関わりは必ずしも否定できないが直接的な因果関係はないとの回答を認める。万が一、門脈からの移植膵島の投与が不適である場合には移植を中止する方針であることを確認した。</li> <li>・患者管理について、術後直ぐの抗生剤投与は広く行われているものの、かなり長期的にフォローして免疫機能低下が懸念される場合には感染症を予防するための薬剤投与もあり得ると、万全を期すべきである。</li> <li>・術後管理について、膵島移植自体の安全性や効果をみる期間としては現状の6か月間でもよいと考えるが、先行研究での腹部手術後合併症もかなり時間が経ってから起こっていることを踏まえ、かなり長期的な晩発性の合併症も起こり得ることやその際は可能な限り本試験を実施している国立国際医療研究センター病院や今後追加される共同研究機関への入院を求めると説明したうえで患者の同意を得るべきである。</li> <li>・膵摘か脾温存かに関しては、申請者の説明及び試験実施計画書p27「6.2.1.2.膵摘出手術」の記載により十分な検討がなされていると判断できること。</li> <li>＜指示＞</li> <li>・試験実施計画書p31「6.2.1.12.4.後治療」の項へ「膵摘に伴う免疫低下のリスクを考え、長期にわたり感染防御の指導や管理を行う」旨の記載を行うこと。</li> <li>・「特に膵摘後の合併症を含む、主に術後1か月以上経ってから起こり得る合併症についてより詳細な説明と対処法を記載した文書」を提出すること。</li> <li>・説明文書へ、かなり長期的な晩発性の合併症も起こり得ることやそれに対する予防措置等もあり得ること、観察期間終了後であっても入院を要するような合併症などが起きた際には可能な限り本試験を実施している国立国際医療研究センター病院や今後追加される共同研究機関への入院を求める可能性があると明記し、被験者の同意を得ること。</li> <li>・国立国際医療研究センター病院や共同研究機関への入院を求めても被験者都合により困難な場合を想定し、入院先の医療機関への訪問も含めたさらに綿密な連携体制の構築をすること。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>【質疑応答】</li> <li>・膵島移植術前の肝機能は、一術前の肝機能は正常。血液検査や画像検査で異常はなかった。</li> <li>・門脈からの移植膵島の投与が不適である場合は、一諸外国では門脈経由肝臓以外の移植部位としては、皮下や腹腔内、筋肉内その他へ研究レベルで実施。現在世界的に確立された部位は門脈経由がスタンダード。本試験では術前検査でわからなかった肝臓の異常があり、門脈圧が想定よりも非常に高く安全な移植ができないと判断した場合には移植せずに中止もしくは移植が既に開始されていてもその時点で止する。中止事例については参考データとしてその割合を解析する。</li> <li>・自家膵島移植との因果関係は、一移植術中の門脈圧は正常範囲内、肝機能は正常であったことも踏まえ、今回提供した自家膵島移植と最後に発生した肝臓癌については直接的因果関係はないと考ええる。</li> <li>・今回の事象は膵全摘だけを行った場合でも起き得るものか、膵全摘が原因で起きた術後合併症であるか。一指摘のとおり、肝臓癌に至る頻度はそれほど高いわけではないが、膵全摘や膵部分切除においては稀ではあるが治癒報告がある。</li> <li>・除外基準は検討しているか。一肝臓の機能は当初から除外基準を設けている。特に繊維化があると門脈圧が上昇して安全面に問題があるので除外している。基本的には周術期を超えて膵島が生着した後は肝機能に与える影響はほぼないため、除外基準を見直す予定はない。</li> <li>・膵摘か脾温存かの判断基準をプロトコルに記載することは可能か。一今回の試験では原則膵摘を行う。臨床試験でもあるためなるべく治療手技は同一であったほうがよいと考えている。特に日本では慢性膵炎は既存治療を実施し尽してから我々が紹介される事例がほとんどであり、基本的に何らかの解剖学的アノミーや周囲の炎症・癒着が非常に強い。原則膵摘とするかも当然議論しており、世界的な趨勢としても本試験では原則膵摘を行う。</li> <li>・細菌感染は術後しばらく経ってからでも膵摘をした場合には起こり得るものであること、遠方で発熱時の緊急対応が難しい状況も想定した対応が必要では。例えば抗生剤の予防投与を少し出しておく、このようなリスクに関して最初にきちんと説明し、何かあれば来院いただくような連携体制を構築するなど今後行う予定はあるか。一今回膵摘が原因と確定したわけではないが、膵摘後の重症感染症などへのさらに手厚いケアを検討し、予防的な抗生剤を患者へお渡ししておくこと、発熱や動物に咬まれた、悪寒を伴うような発熱・呼吸器症状が発生した場合にはすぐに病院に行くこと、時間がかかるようであれば予防的に渡していた抗生剤を飲んでからできるだけ早く医療機関にかかること、本試験のほかの被験者及び先行研究の被験者へ連絡したこと、臨床試験とは関係ないかもしれないが我々が考える最大限のことを考えて対応し、今後行う予定である。</li> <li>・試験実施計画書に原則膵摘は摘出だが場合によっては外科医の判断で温存するケースもあるとの記載があるものの、「術後感染症」とは範囲や期間的に限定されるのか、本事象のようになり時間が経って肝臓癌が発生するような長期的なものも含まれているのか、膵臓を摘出したことにより、場合によっては免疫低下も起こり得る、それによる感染症の発生などのリスクもあり得るといえるのか、これまでの記述をもって被験者が十分に理解できているのか、本事象を踏まえて記載を充実させる予定はあるか。一肝胆膵外科医や自身からの説明はしているが、説明文書に更に詳しい危険性とその対処について記載を行うこと、特に膵摘後の合併症を含む、主に術後1か月以上経ってから起こり得る合併症についてより詳細な説明と対処法を記載した文書を作成して被験者へお渡ししており、本委員会へ未提出であれば追加提出する。</li> <li>・遠方を理由に入院されなかったことについて、ほかの医療機関に経過観察を依頼していることは研究班の体制としてどうに考えているのか、例えばほかの医療機関に入院されている場合でも研究班のメンバーとして何か対応できることはなかったのか。一原則中等症以上の合併症が起こった場合には国立国際医療研究センター病院への通院または入院で治療にあたるべきと考えている。本被験者は当該入院を希望されなかった。第3例目以降については「少なくとも入院を必要とするような合併症が発生した場合は、どれだけ遠方であっても当該入院いただくこと」の了承を術前に得たいと考えている。今回の事例においては入院先の主治医・担当医と綿密に連絡を取り合い、少なくとも週1回程度は情報共有をしていた。先方の治療方針や体制も考慮しつつ、データを拝見して治療のサジェスションをさせていただくなどできるだけの対応はしたと考えている。</li> <li>・過去にもかなり時間が経ってから術後合併症が出現した事例があった。腹部手術に伴う様々な合併症についてはどの程度観察すべきか。一腹部手術の晩期合併症、例えば癒着性の腸閉塞や胆管再建手術に伴う胆管炎などはかなり時間が経ってから起こり得る。本試験の主要な目的は自家膵島移植の効果と安全性を見ることで6か月間という観察期間で十分である。</li> <li>・膵島移植そのものの観察期間は6か月間だが、それ以降も手術に伴う遅発性の合併症があり得るため、重篤になる可能性もあるものは原則本試験を進行している病院に入院いただく旨の記載は可能か。被験者が固辞された場合には難しいこともあり得るものの、遠方の医療機関に入院された場合でも例えば外科医が現地へ訪問することは可能か。一最大限の努力を行うものの、国立国際医療研究センター病院への入院が絶対であるとは説明文書に記載しても難しいケースもあり得ると思われた。ただし「原則」であれば追記は可能。多機関共同研究への変更手続き中であるが本試験に参加できる施設は国内ではほぼないこと、遠方の医療機関に入院された場合でも、頻度によるが国立国際医療研究センター病院の医師が訪問は可能。</li> <li>・本試験の被験者に死亡事例があったことは今後の被験者にも説明をするか一死亡もあり得ることは従前から説明しており、今後も同様である。</li> <li>【指摘事項】</li> <li>・試験実施計画書p31「6.2.1.12.4.後治療」の項へ「膵摘に伴う免疫低下のリスクを考え、長期にわたり感染防御の指導や管理を行う」旨の記載を行うこと。</li> <li>・「特に膵摘後の合併症を含む、主に術後1か月以上経ってから起こり得る合併症についてより詳細な説明と対処法を記載した文書」を提出すること。</li> <li>・説明文書へ、かなり長期的な晩発性の合併症も起こり得ることやそれに対する予防措置等もあり得ること、観察期間終了後であっても入院を要するような合併症などが起きた際には可能な限り本試験を実施している国立国際医療研究センター病院や今後追加される共同研究機関への入院を求める可能性があると明記し、被験者の同意を得ること。</li> <li>・国立国際医療研究センター病院や共同研究機関への入院を求めても被験者都合により困難な場合を想定し、入院先の医療機関への訪問も含めたさらに綿密な連携体制の構築をすること。</li> <li>【審議結果】</li> <li>継続審査</li> </ul>
---	-------	----------------	-----------------------------	------------------------------	--	--	---	-----------------------	------	-----------	---	--	--

\*1：各委員及び技術専門員の審議案件ごとの審査等業務への関与に関する状況（審査等業務に参加できない者が、委員会の求めに応じて意見を述べた場合は、その事実と理由を含む。）

\*2：結論及びその理由（出席委員の過半数の同意を得た意見を委員会の結論とした場合には、賛成・反対・棄権の数）を含む議論の内容（議論の内容については、質疑応答などのやりとりの分かる内容を記載すること。）