

H-CARM 特定認定再生医療等委員会 議事録		承認（委員長） 村山敏典	作成（事務局） 田中雅教
日 時	2024年1月24日（水）18:15 ～ 19:35		
場 所	WEB 会議 Webex システム利用		
審 査 成 立	<input checked="" type="checkbox"/> 成立 ・ 不成立 男性（6名）、女性（2名） 合計（8名）		
審 査 案 件 出 席 委 員 （ 敬 称 略 ）	業務手順書第4条1)号に基づく以下の各号の委員： 口) 村山敏典、ハ) 小川恵子、ニ) 水谷学、ホ) 栗田真人、へ) 山本英輔、ト) 吉村健一、チ) 早川芳子、田中尚人		
審 査 案 件 欠 席 委 員 （ 敬 称 略 ）	イ) 藤永由佳子、ニ) 水腰英四郎、チ) 松蔵高子		
事 務 局 （ 敬 称 略 ）	田中雅教 山崎章子		
そ の 他 出 席 （ 敬 称 略 ）	<p>[審査案件①] 定期報告 中河秀俊 医師 （説明者、金沢大学附属病院 消化器内科）</p> <p>[審査案件②③④] 定期報告、変更、疾病等報告 増田 均 医師 （説明者、国立がん研究センター東病院 泌尿器・後腹膜腫瘍科） 片岡 円 医師 （泌尿器・後腹膜腫瘍科） 西澤 祐吏 医師 （大腸外科） 原田 雄輔 様 （事務担当者、そばじまクリニック）</p>		

審査案件①	
再生医療等の名称	ラジオ波焼灼療法後の肝細胞癌患者に対するペプチド刺激樹状細胞ワクチン療法の安全性確認試験
計画番号	jRCTc040190093
申請受理日	2019/12/9 ※当局受理日
審査区分	定期報告
審査依頼日	2023年12月21日
種別	研究
リスク分類	第三種再生医療
申請者	金沢大学付属病院
所在地	石川県金沢市宝町 13-1
説明者	中河 秀俊 医師 (研究分担医師 金沢大学附属病院 消化器外科)

審査案件②、③及び④	
再生医療等の名称	前立腺全摘除術後腹圧性尿失禁に対する自己脂肪組織由来幹細胞投与による尿禁制の安全性と有効性に関する研究
計画番号	jRCTb030220456
審査区分	定期報告、変更、疾病等報告
審査依頼日	定期報告 2023年12月27日 変更 2024年1月15日
種別	研究
リスク分類	第二種再生医療
申請者	国立研究開発法人 国立がん研究センター東病院
所在地	千葉県柏市柏の葉 6-5-1
説明者	増田 均 医師 (研究責任医師 国立がん研究センター東病院 泌尿器・後腹膜腫瘍科)

<p>議 題</p>	<p>1) 事務連絡 次第に従い、審査案件の概要について説明がなされた。</p> <p>2) 定足数報告 委員出席者は定足数を満たしており、本委員会が成立していることが報告された。</p>
<p>審 査 案 件 ①</p>	<p>事務局より当該審査案件について、事務局の作成資料に基づき概要とともに以下の点が説明された。</p> <p>① 今回の定期報告対象期間中に予定症例数に達しており、最終症例の投与完了日の2023年8月に観察期間の3か月を加えた11月から原則として1年以内に総括報告書及びその概要が作成された後に、当委員会へその審査依頼がある見込みとなっていること。</p> <p>② 事務局より以下の点を申請者へ確認し、得た回答を踏まえて審査時に説明をお願いしていること。いずれもすでに予定症例数に達しており、今回の委員会に置いて再発防止策の説明は事務局より求めていること。</p> <p>○軽微な有害事象が発生していることが定期報告書から確認されたが、それらについて疾病等報告(60日ごと)がなされていないことが判明した。2021年1月27日の定期報告時に、当委員会の方針として軽微なものであっても60日ごとに報告することを意見書で求めていたにも関わらず当該定期報告の期間中に遵守されていなかったため、その理由について。</p> <p>○未対応であることが判明した厚生労働省より昨年7月に発出された生物由来原料の使用に係る通知で要求されている患者及び被検者からの同意取得等の対応策について。</p> <p>③ 事前質疑の内容、及び申請者から回答がなされる予定であることが報告された。</p> <p>議事進行が村山委員長へ移行され、申請者が入室し、申請者の作成資料に基づき定期報告に係る説明がなされたほか、以下の点について報告がなされた。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・事前質疑に係る回答として、定期報告書には遅延型皮内反応が確認されたことを記載したが、安全性の確認を目的とした本試験において有効性を証明することは困難であり、次のフェーズの臨床試験において明らかとしていく計画であること。 ・生物由来原料に係る厚生労働省の通知対応については、培地成分として含まれているヒト血清由来タンパク(トランスフェリン及びアルブミン)と酵母由来リコンビナントタンパク(インスリン)が対象として挙げられ、いずれもUSP及びEP準拠するものの、日本の生物由来原料基準に適合していることが証明できない。すでに投与が完了していることから、当該被験者に対してこれらの成分が培養に使用されていることを通知するための説明文書が示された。 <p>その後、質疑応答の時間が設けられた。</p>

委員	事前質疑で科学的妥当性の評価内容について照会をいただいておりますが、委員からご意見やご質問があればお願いしたい。
委員	先ほどのご説明では、今回の臨床研究で第二相に相当する確認を行い、今後は第三相に相当する医師主導治験を実施する計画と理解したが誤認ないか。
申請者	本研究は第一相の安全性確認試験であり、次段階では第二相として比較的少数例の患者を対象に有効性について確認することになる。従って、ご照会いただいた有効性に係る科学的妥当性を示すのは現時点で難しいと考えている。
委員	考察されていた遅延型皮内反応については、使用したどの抗原ペプチドに反応したかを確かめているわけではなく、使用した抗原ペプチドの混合物に対して反応したことを確認したという理解でよいか。
申請者	その通りである。使用した6種類すべてで刺激した樹状細胞を皮内投与して反応を確認しているため、どのペプチドに反応しているのかは確認できていない。今後は ELISPOT assay 等の手法を用いて実験的に確認していくことになる。
委員	別件だが、次回以降の臨床研究においても、今回と同じ培地を用いて製造を行うことを前提に、生物由来原料の内容について確認していく予定か。
申請者	生物由来原料基準への適合性をどの程度確認できるか不透明な部分があるが、この培地を使用せざるを得ないこともあり、可能な限り確認して使用する予定である。
委員長	今のやり取りについてほかの委員から何かご意見やご質問等はないか。 (挙手なし)
委員	事務局から事前に指摘された疾病等報告の報告スパンについて、再生医療等安全性確保法において抜けやすいポイントではあると考えるが、有害事象の発生を知ってから60日以内に報告ではなく、最初に再生医療等提供計画を提出し、受理された日を起点に60日サイクルで研究/提供終了まで報告することになっている。以前にも同様のことがあり指摘した後にはカレンダーが設定されるなどしていたはずだが、実際にはどのような対応がなされていたのか。
申請者	以前にご指摘をいただいた際か担当が変更されており、このあたりの引継ぎがうまくいっておらず、一般的な臨床試験の対応で考えてしまっていた。
委員	他の案件においても同様の報告漏れが起こっており、委員会としても何らかの対策が必要と考えているところではある。事務局はカレンダー等の共有を行っているが、この点はどうなっているのか。
事務局	共有を行っていたが、(その後、コロナ禍において登録実績がなかったこともあり、)事務のご担当者も変更になっているなどして引継ぎがうまくいかなかったものと思われる。
委員長	生物由来原料の使用について、委員から先ほども質問があったが、他の委員からご意見等はないか。また、その他、全体を通して質問等はないか。 (挙手なし)

	(中河医師が退席後、審議が開始された)
委員長	今回ご指摘をいただいた科学的妥当性、生物由来原料の情報を患者さんへどのようにお伝えするか、次の開発にどのようにつなげていくか、などについて総括報告書に盛り込んでいただくことをもって、本日の定期報告に係る内容については「適」として差し支えないと考えるが、疑義やご意見等があればお願いしたい。
委員	資料も拝見していたが特にない。
委員	特にはないが、60日ごとの報告に係るカレンダー管理についてはしっかりとさせていただくことでよいと考える。
委員	この件に関しては難しいことではないため、関係者が共有すべき基づくべきカレンダー等にしっかりと従っていただきたい。
委員長	基本的には委員会事務局ではなく、研究者側の事務局等で管理すべきことではあるものの、他の委員会で何か工夫していることなどないか、(他の委員会にもご参画されている) ■■■委員からアイデアがないかご意見をいただきたい。
委員	どういったアクションが必要なのかといったアドバイスを委員会からするためにも、何か生じた際に速やかに委員会事務局へ一報を入れていただくようお願いしている。
委員	事務局として、グーグルカレンダー等を申請者と共有するなどしているのか。
事務局	そこまではしておらず、60日ごとの日付を示した表を事務局から送付することに留まっており、そのあたりの工夫については事務局としても検討する。
委員	そのやり方では、その資料を研究者自身の手元のカレンダーに落とさない限り報告が抜けるのではないか。
事務局	基本的には研究者側の事務局で管理していただいているが、大学等では担当者が替わることも多いため、何らかの対策を検討する。
委員長	委員会事務局がこの管理もするものと過大な期待を持たれる研究者も中にはおられるが、当委員会ではそこまでの管理はできないと考える。委員会事務局としてもできる範囲で何らかの対策を考えていくということでご了承いただけるか。
委員	了承した。
委員長	本定期報告については適とする。(全員一致)
審査案件②③④	事務局より当該審査案件について、事務局の作成資料に基づき概要とともに以下の点が説明された。 ① 定期報告に加え、2023年3月に当委員会へ通知された以下の変更に係る審査が実施されること。

- ・研究実施体制（データマネジメント責任者及びモニタリング責任者の変更）。
- ・本研究で実施する CT 検査について、研究参加前に CT 検査を実施していた場合、特に理由がある場合を除き実施不要である旨を追記。

- ② 当委員会としては、いずれの変更も通知等に照らして軽微変更該当すると当時判断したが（特に CT 検査については研究計画が実質的に変更されるわけではないため軽微と判断）、申請者が厚生局へ届出たところ、以下の見解が厚生局から示されていた。その後に変更がなかったため、改めて今回の定期報告のタイミングで変更に係る審査を行うことになったこと。

[厚生局見解]

CT 検査については軽微変更該当しないが、変更については次回変更時に合わせて受審することで差し支えないこと（ただし版数管理は実施すること）。

- ③ 重篤でない有害事象に係る疾病等報告（60 日ごと）がなされていなかったことが 2023 年 9 月に判明したため、今回審査に合わせて再発防止策について説明いただくことを申請者へ依頼していること。

村山委員長の指示により申請者が入室し、申請者の作成資料に基づき以下の点について説明がなされた。

- ・上記③について、原因として、院内では EDC に適切に登録されるなどしていたものの、関係者全員が 60 日ごとの委員会への報告ルールを失念していたこと、及び関係者間での情報共有の仕組みが十分でなかったことが説明された。その再発予防策としては、関係者が期限を共有できるようにすること、及び研究事務局であるそばじまクリニックにおいても EDC データを確認できる仕組みを導入することで、その後は期限通りに報告できていることが説明された。

- ・上記①及び②について、院内でも現行版と jRCT の版が異なることは速やかに避けるべきとの指摘があり、今回の定期報告で改めて審査をお願いすることにしたこと。

その後、質疑応答の時間が設けられた。

委員	貴院では、薬機法に基づくご経験は多いものの、再生医療等安全性確保法に基づく臨床研究についてはあまり件数が多くないと思われるが。
申請者	本件が当院で最初の申請案件である。
委員	再生医療等安全性確保法では軽微な有害事象について再生医療等提供計画の最初の届出の受理日から 60 日サイクルでの報告が求められており、他のレギュレーションでは例を見ないため徹底が難しいことは理解できる。一方で、本件研究事務局のあるそばじまクリニックでは非常に多くの再生医療等安全性確保法に基づく再生医療を提供されており、事務局担当はこのルールは熟知されていると思われるが如何か。
申請者	ルールとしてはもちろん把握できていたものの、本来は当事務局から対応すべきことであり、がんセンター様へもご迷惑をおかけしてしまった。

委員	本研究の開始に当たっては研究実施体制としてこのような報告についても役割分担が決まっていたと思われるが、やはり研究事務局であるそばじまクリニックで管理すべき事項であったと考える。 事務局はすでに EDC データが確認できる体制になっているということでしょうか？
申請者	いま現在、そのアクセス権限の付与手続きを進めている。
委員	承知した。今後は法令に準拠して異論なきようにお願いしたい。
委員	CT 検査についてはこの審議の前にも委員で背景等について共有していた。研究体制の変更については軽微変更でよいと厚生局も整理していたが、CT 検査に関しては軽微変更には該当しないということで、いまその変更内容について共有をお願いしたい。
申請者	もともとこの検査は脂肪を採取するための位置を決めることが目的であった。この再生医療はがんの手術後に実施するものであり、術後の検査で腹部と臀部を撮影範囲として撮影することとしていた。しかしながら、術後のフォローアップで CT 検査を行うため、6 か月以内の画像がある場合は別途撮影することは不要とすることとした。 (変更前後表で実施計画書の変更箇所を映写)
委員	引き続き定期報告に関して疾病等及び不適合に関する説明をお願いしたい。
申請者	(疾病等に係る定期報告資料を映写) 脂肪組織採取時の疼痛と、脂肪組織を臀部から採取した際の CPK 増加がみられたこと、及び尿道へ注入するためそれに伴う血尿等がみられたが、重篤な例はなく、それに伴う再入院や外科的処置などを行った例はなく、内服と経過観察で全例改善している。
委員	これら疾病等の報告漏れ以外に、重大ではない不適合が 2 件発生している。それについて簡単に説明をお願いしたい。
申請者	(映写した不適合報告書に基づき説明)
委員	10 例中 5 例が完了しているということだが、安全性には問題がないということでしょうか。
申請者	安全性には今のところ問題がないと考えている。
委員	糖尿病でもフードダイアリーを記載することがある。今回の排尿日誌は共通の書式はあるのか。また、記録するメリットなどを説明した資料はあるのか。
申請者	記載用紙をお渡しし、同意説明の段階で失禁のタイミングや量等は本研究において大事であることについて伝えている。
申請者	排尿日誌を付けることで、自らの状況を自覚するということが最も重要なことであり、患者さんにもしっかりとお伝えしているつもりである。 (申請者退室の上で審議の時間が設けられた)
委員長	変更に係る報告については適とすることでしょうか。 <u>※全会一致で適と判断 (特に意見なし)</u>

委員長	60日報告対象の疾病等についてもすでに研究事務局のそばじまクリニックにおいて管理できており、1月の報告も予定通りなされていたため、引き続きしっかりと管理して委託していくことでよいかと考えている。
委員長	定期報告については、10例中5例が完了しており、補償の対象となった症例も今のところないということであった。今回の定期報告については特に問題がないということで適としてよいか。 <u>※全会一致で適と判断（特に意見なし）</u> <u>（事務局へ議事が戻された）</u>
事務連絡	以下の点について事務連絡がなされた、 事務局 ・来年度の審査日程について、事務局作成の資料に基づき説明がなされた。 ・改正法の方向性について、厚生労働省の資料に基づき説明がなされた。 委員長 3月の委員会開催有無については事務局より別途連絡があるということによいか。 事務局 開催予定日の4週間前をメドにご連絡する。 ※村山委員長の宣言により審査終了
配布資料	・申請者提出資料 ・「【報告事項】再生医療等安全性確保法の見直しについて」厚生労働省 第91回再生医療等評価部会 資料1 令和6年1月17日
特記事項	・特になし

以上