

## 申請医療機関からの報告について(千葉大学医学部附属病院) [有害事象報告とそれに伴う対応]

○ 告示番号 B16 NKT 細胞を用いた免疫療法(頭頸部扁平上皮がん)において、平成 28 年 11 月 26 日、試験中の患者に急性呼吸不全が生じ、平成 28 年 12 月 18 日に死亡されるという事案が発生した。

○ 事務局は平成 28 年 12 月 14 日付け第 1 報を受理。因果関係が不明の生命を脅かす有害事象と判断され、先進医療を中止していることを確認した。平成 28 年 12 月 26 日付け第 2 報を受理。因果関係の無い、死に至る有害事象と判断され、客観的に安全性が確認されるまで先進医療は再開しないという方針であることを確認した。平成 29 年 6 月 23 日付け、最終報を受理。最終的な判断は因果関係不明の死に至る有害事象であったとのこと。プロトコルを変更することで、試験再開を希望された。27 日、プロトコルから逸脱した原因、逸脱を見過ごした原因を明らかにし、その対策をたてる必要があると考えている旨千葉大学医学部附属病院に伝達した。

○ 平成 29 年 6 月 29 日、プロトコルの変更届けを受理。表紙の変更履歴より、以前のプロトコル変更が事務局に届け出られていないことが確認され、これまでの新旧対応表を提出いただくよう依頼。平成 29 年 7 月 11 日にこれまでの新旧対応表と報告書【先進医療 B 告示番号 16「NKT 細胞を用いた免疫療法(頭頸部扁平上皮がん)」の計画変更に関し、先進医療技術審査部会への報告が遅れた理由及び再発防止への取り組みについて】が提出された。

[上記までは第 60 回先進医療技術審査部会にて報告済み]

[http://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10801000-Iseikyoku-Soumu-ka/0000167611\\_1.pdf](http://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10801000-Iseikyoku-Soumu-ka/0000167611_1.pdf)

○ その後病院からの聞き取り調査(平成 29 年 7 月 26 日、9 月 1 日、平成 30 年 2 月 26 日)を実施し、今回、計画変更に関し報告が遅れた理由、再発防止策及び重篤な有害事象発生に関する今後の取り組みに関する資料が提出された。

○ 報告された再発防止策の適否についてご審議いただきたい。なお、重篤な有害事象発生にかかる計画変更については、次回以降にご審議いただくこととして、まずは平成 28 年 12 月までの実施にかかる計画変更(資料 3-1)の適否についてご審議いただきたい。

## 提出資料

### 【先進医療 B 告示番号 16「NKT 細胞を用いた免疫療法（頭頸部扁平上皮がん）」の計画変更に関し、先進医療技術審査部会への報告が遅れた理由及び再発防止への取り組みについて】

平成 30 年 3 月 2 日  
千葉大学医学部附属病院  
病院長 山本 修一  
臨床試験部長 花岡 英紀  
未来開拓センター長 岡本 美孝

この度、当院にて先進医療 B 告示番号 16「NKT 細胞を用いた免疫療法（頭頸部扁平上皮がん）」の計画変更に関し、先進医療技術審査部会への報告が遅れましたことをお詫びいたします。先進医療を審査いただく諸先生方並びに当該患者様にお詫び申し上げます。ここに、経緯および再発防止への取り組みをご報告いたします。

#### <報告が遅れた変更点>

- ・再生医療等の安全性の確保等に関する法律に合致させる形にプロトコールの書式を変更した。
- ・「第三種再生医療等」としての記載を追加した。
- ・試験の承認元を千葉大学医学部倫理審査委員会から国立大学法人千葉大学特定認定再生等委員会に変更した。

#### <経緯>

当該技術は平成 25 年 3 月に先進医療 B として公示されました。この際、平成 24 年 11 月 8 日の高度医療評価会議に計画書として 1.2 版を提出しておりましたが、会議での御指摘に対応する形で修正を加え、1.3 版とし最終承認を得たものと認識しておりました。この 1.3 版を元に平成 27 年 11 月まで試験を継続しておりました。

この間、平成 25 年 11 月 27 日に再生医療等の安全性の確保等に関する法律が公布されたのに伴い、プロトコール変更の準備を開始致しました。平成 25 年 5 月 5 日に新プロトコール案を作成、これを 1.4 版とし、院内で検討を行って参りました。この間の修正は 1.4 版から 2.0 版に及びますが、全て再生医療等の安全性の確保等に関する法律に対応するために行った文章の変更履歴であり、実際に委員会に提出された訳ではありません。試験自体は平成 27 年 11 月に再生医療等の安全性の確保等に関する法律の猶予期間終了をもって一時中止になり

ましたが、この時点まで試験は 1.3 版の計画書に従って行って参りました。紛らわしい表現となってしまう大変申し訳ございません。

その後、2.1 版の研究計画書を平成 28 年 2 月 23 日に開催した特定認定再生医療等委員会（以下「再生委員会」という。）で審議し、委員会からの指摘事項を修正し 2.2 版として承認しました。この 2.2 版を厚生労働省関東信越厚生局健康福祉部医事課再生医療等推進係に送付、同部署の承認を得て、平成 28 年 4 月より試験を再開しておりました。本来であれば試験開始前に、1.3 版から 2.2 版への変更に関し、厚生労働省医政局研究開発振興課先進医療係にも届出すべきところが漏れておりました。再生医療に関しては未来開拓センターにおいて試験全てを管理し、未来開拓センターからの依頼に基づき事務部で厚生労働省への諸手続を行っております。一方、先進医療に関しては臨床試験部において試験全てを管理し、厚生労働省への諸手続は先進医療を実施する診療科の依頼に基づき事務部で行っておりました。この度の案件について、診療科においては再生医療の手続きと同時に先進医療の手続きが行われたと誤認識し、未来開拓センターにおいては先進医療に関する手続きを行わなければならないと認識しておらず、管理主体が不明確となっていたため先進医療としての届出が漏れておりました。

#### <変更報告が遅れた理由等>

先進医療のうち再生医療にかかる案件については、管理責任部署として未来開拓センターが設置されておりましたが、未来開拓センターは研究支援機能を主としており、先進医療や再生医療など厳しい枠組みの中での管理に適した体制を病院として整備していなかったことが今回の最大の問題であります。

#### <再発防止への取り組み>

上記の事実を受け、病院長は、病院としての管理機能強化のため、以下の取り組みを行います。

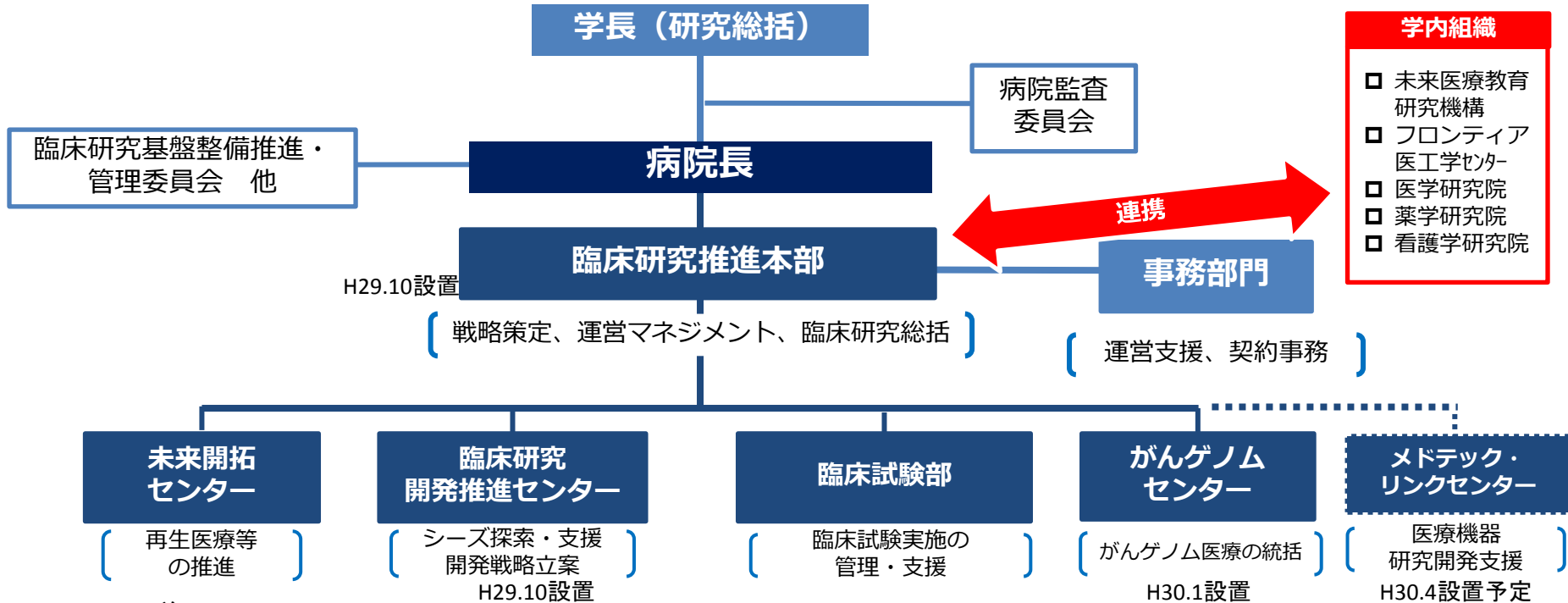
- 1) 臨床試験部に全ての臨床研究の管理機能を一元化し、再生医療に関する届け出及び先進医療に関する届け出の管理を行うものとします。
- 2) 試験実施に際しての実務的な課題への対応のみならず臨床研究の管理を統括する臨床研究基盤整備推進・管理委員会を定期的で開催し、進行中の先進医療・再生医療の管理、計画中の試験についての情報の周知、徹底、共有を図ります。
- 3) 疾病等報告（有害事象報告）の報告者や報告先の再徹底、関連部署間での原本を含めた文書管理の明確化による情報の一元化を行うとともに、進捗管理の一元化を図り、必要な情報をタイムリーに、かつ、確実に把握できる体制を構築します。

- 4) 上記体制構築のため、司令塔組織として平成 29 年 10 月 1 日付で「臨床研究推進本部」を設置し、臨床試験部並びに未来開拓センターを管理統括します。
- 5) 先進医療を実施する研究者、研究支援担当者を含め、院内の関係者が先進医療制度を正しく理解し実施するために、従前より臨床研究従事者に必須として実施している教育制度（臨床研究に関する特別セミナー、臨床研究マイスター制度）を活用し、教育を行っていきます。

<他の実施中の先進医療の確認状況>

当該問題の発生を受け、当院で実施中の他の先進医療に関して、計画書の変更があるか、変更がある場合、適切に届けられているかを点検し、他に届出が漏れていた先進医療は無い事を確認しました。

# 組織体制図



## ■ H29.10以前

- ・臨床試験(先進医療含む。再生医療除く。)の支援・管理 ⇒ 臨床試験部
- ・再生医療(先進医療含む。)の支援・管理(再生医療に関する、先進医療以外の各種届出を担当) ⇒ 未来開拓センター
- ・先進医療の各種届出 ⇒ 診療科(再生医療の手続きと同時に先進医療の手続きが行われたものと誤認識)
- ・臨床試験部と未来開拓センターは個別に活動。

## ■ H29.10以降

- ・臨床試験(先進医療含む。再生医療除く。)の支援、  
全臨床試験(先進・再生・ゲノム・機器含む。)の管理(先進医療も含めた各種届出を担当) ⇒ 臨床試験部
- ・再生医療(先進医療含む。)の支援 ⇒ 未来開拓センター
- ・臨床研究推進本部で未来開拓センターと臨床試験部を含む各部門の活動を統括。
- ・がんゲノム医療、医療機器の研究開発を各センターで支援。臨床試験のフェーズでは臨床試験部が管理を行う。

## 重篤な有害事象の発生に係わる経緯及び今後の対応について

千葉大学医学部附属病院

### 重篤な有害事象の発生に係わる経緯

先進医療「NKT 細胞を用いた免疫療法」の試験中に誤嚥性肺炎の再燃から重篤な呼吸困難に至り、死亡した症例に関し、報告します。みぎ中咽頭がん（扁平上皮がん cT3N2cM0 Stage IVA）に対して、セツキシマブ併用放射線治療を施行、局所残存に対して手術を行い、CR となった症例です。術後に軽度の誤嚥性肺炎を発症、抗生剤治療を行い、抗生剤投与終了後 3 週間にて試験への登録を行いました。

登録後に軽度の発熱を認め、Grade 2 の誤嚥と判断、抗生剤投与を開始しました。抗生剤投与開始後、速やかに解熱傾向を認めたため、軽症であり Grade 2 の有害事象（誤嚥）に留まると判断して、プロトコールどおり試験を開始しました。2 回目の細胞投与施行後に誤嚥性肺炎の再増悪を認め、抗生剤の再投与を開始しましたが、その後に呼吸苦が出現、酸素化が悪化したため、人工呼吸管理を開始しました。この時点で Grade 4 の有害事象となったため、治療の中止基準に従い、試験を中止としました。

その後の治療の甲斐なく、約 1 ヶ月後に呼吸不全により永眠されました。

### 上記の経緯の説明

#### < 診療経過 >

#### ① 被験者登録時の被験者の症状と試験参加の判断について

誤嚥性肺炎に対する抗菌薬投与終了から 3 週間以上経過し、肺炎の再増悪も認めず、血液データでも炎症所見は改善していました。本被験者は感染の改善がみられていること、全身状態の低下がみられないことから除外基準に該当しないうえ、これまでの臨床試験で肺炎を含む感染症の悪化の経験、報告がないこと、安全性が高い治療と判断していたため、細胞投与による不顕在性の感染の進行についての可能性は無いと判断し、試験へのエントリー可能と判断しました。

#### ② 免疫細胞投与時の状況と投与の判断について

被験者は術後から誤嚥防止のためカフ付き気管カニューレを装着していましたが、嚥下のリハビリ練習の利便性を考慮して、カフ無しカニューレに変更されたものの、試験エントリー後に肺炎を発症したため、再びカフ付きカニューレを装着してました。その後、肺炎は改善し、第 1 回目の免疫細胞投与時に有害事象は認めませんでした。

第 2 回目の免疫細胞投与に前日に嚥下リハビリの効率を向上させるため、カフ無しカニューレに再度変更されていました。当日は呼吸苦の訴えはなく、午前 10 時の定期検温でも体温は 37 度でした。13 時に第 2 回目の細胞投与し、その際に採血を実施していません。プロトコールに沿ったものですが、投与時の免疫反応を確認することを目的として

実施していました。13時40分から14時は呼吸器リハビリを実施していますが、歩行時にSpO<sub>2</sub>:80%台に低下がみられています。その後、採血結果からCRP:10.6、WBC:10600であることを確認し、また胸部レントゲンの所見から肺炎の再燃増悪と判断し、抗菌薬(CTRX)投与を再開しました。さらにカフ無しシリコンカニューレから誤嚥を防ぐためカフ付きカニューレに変更しています。その際に呼吸苦の訴えはありませんでしたが、安静時でもSpO<sub>2</sub>:80%台と低下を認めたため酸素投与を開始しています(18時)。

免疫細胞投与の判断についてですが、当時の試験プロトコールにはエントリー後の細胞投与中止についての規定、記載がなかったこと、過去に実施した頭頸部癌再発根治不能症例などを対象とした臨床試験の経験から安全性は高く、肺炎の増悪を引き起こす可能性は無いと判断して細胞投与を行いました。細胞投与前日にカフ無しカニューレに変更したことが誘因と考えられる誤嚥性肺炎が重大な結果をもたらすことを予見出来ませんでした。

#### 細胞治療効果安全性評価委員会での検討

先進医療技術審査部会でのご指摘を踏まえ、細胞治療効果安全性評価委員会(以下、「委員会」という。)においてキーオープンの必要性及び実施計画書の変更の必要性について審議が行われ、以下の通り勧告がありました。

##### ・キーオープンについて

委員会に提出された最終的な剖検報告等から本被験者の肺にこの治療に特異的な反応は認められなかった。この結果は、本被験者が例えプロトコール治療を受けていた場合であっても、急性間質性肺炎との因果関係を強く支持するには至らない内容である。また、本試験におけるコントロール治療でも相応の侵襲があるため、本被験者がいずれかの群に割り付けられていたとしても、本試験と急性間質性肺炎との因果関係がないとはいえない。従って、キーオープンによって何れかの治療がなされたのかが開示されたとしても、本試験の安全性を管理するための重要な情報は得られないと判断される。むしろ、本試験の被験者の安全管理することが重要と考え、受入基準、除外基準など組み入れ時の条件を厳しくするとともに、今まで以上のコンプライアンスの徹底を図ることを強く求める。

##### ・実施計画書の変更について

被験者の安全性を高度に確保するため、以下の変更を提案する。

- 1) 受入基準の(4) 検査データを満たす症例に「SpO<sub>2</sub> (room air) 93%以上」を追加すること。
- 2) スクリーニング検査時以外にも治療期間中の検査項目に SpO<sub>2</sub> を追加すること。
- 3) 除外基準の(8) 重症以外の肺疾患を有する症例として modified Medical Research Council (MRC) dyspnea scale のグレードを示すこと。
- 4) 適格性基準判定委員の役割を明確化すること。
- 5) 2回目の投与時に SpO<sub>2</sub>、modified MRC グレードを確認すること。

以上の委員会からの勧告を踏まえ、以下の通り対応を進めております。

①キーオープンについて

委員会において「本試験の安全性を管理するための重要な情報は得られない」と判断されたことから、今回はキーオープンを行わないものとし、以下の②で述べる実施計画書の変更に加え、臨床研究としてのコンプライアンスを徹底し、より一層慎重に試験を遂行させる。

②実施計画書の変更について

委員会の勧告を受け、以下の実施計画書の変更を行った上で、今後、特定認定再生医療等委員会に提出予定です。同委員会の承認を得た上で改訂が確定されます。

- 1) 5.2.選択受入基準 (4) 以下の検査データを満たす症例に「SpO<sub>2</sub> (room air) ≥ 93%」を追加する。
- 2) スクリーニング検査時だけでなく治療期間にも治療期間中の検査項目に SpO<sub>2</sub> 測定を追加し、7.1.1 スクリーニング検査の一般的身体所見の項目に「SpO<sub>2</sub>、MRC 息切れスケール」、同様に、7.1.3.1.治療期間中 (Day 0, 7, 10, 21) の観察項目の一般的所見に「SpO<sub>2</sub>、MRC 息切れスケール」を追加する。
- 3) 5.3.除外基準 (8) 重症以上の肺疾患を有する症例に「MRC 息切れスケール grade 2 以上」の記載を追加し、(11)「担当医が本臨床研究への参加を不相当と判断した症例」を「担当医および適格基準判定委員が本臨床研究への参加を不相当と判断した症例」に変更する。
- 4) 適格基準判定委員の役割として、「6.7.症例登録・割付方法 (3) 適格基準判定委員は、対象症例が症例選択基準の適応条件に該当し、除外基準に該当しないことを確認した上で、診療録を確認し、試験への登録が医学的に妥当であるかを検討する。」とし、試験への登録の妥当性に関して診療録から確認することを明文化する。ただし、「最終的に試験責任医師の判断」によって症例登録されることとし、最終責任は試験責任医師に帰属する。
- 5) 6.12.個々の症例における末梢血採血および樹状細胞投与の中止基準に、(6) SpO<sub>2</sub> (room air) 92%以下、(7) MRC 息切れスケール grade 2 以上を追加する。