

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]

1. 経緯

- 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。

2. 対応すべき点

- 当該試験を再開し継続することの医学的な可否について。
- 再発防止策等の対応を踏まえての、試験再開の適否の判断。(再発防止策の返答待ち)
- 厚生労働省医政局に所定の変更届出書(別紙 6 様式第 1 号)を提出することなくプロトコルを変更していたことに対する対応。

提出資料

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。登録作業については効果安全性委員会ならびに特定認定再生等委員会では被験者の適格性に関する逸脱は認めない、と判断されました。

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、中止基準である Grade 3 以上の有害事象には当てはまらないと判断し、プロトコールどおり試験を開始しました。この判断については効果安全性委員会ならびに特定認定再生等委員会にて適切ではなかった可能性を指摘されています。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。

今後の対応

本症例は提供前から軽度の誤嚥性肺炎を認めておりましたが、抗生剤の投与終了後 3 週間程度経過しており、除外基準には相当しないと判断致しました。この判断に関しては特定認定再生等委員会では、被験者の適格性に関する逸脱は認めない、との見解でした。この基準によりますと、感染が改善して間もない症例でも登録可能と判断されてしまいます。今回、登録後に再燃した誤嚥性肺炎の重篤化により呼吸不全が発生したという事実を真摯に受け止め、誤嚥性肺炎の発症リスクが高い症例が登録されることを避けることを目的に、登録前 2 週間以内に活動性の感染を有していた症例は除外すると明記致しました。活動性感染の指標として、38 度以上の発熱と 10,000/ μ L 以上の白血球増加を基準として試験担当医師の主観を排除致しました。

また培養用細胞採取については、今回認めました Grade 2 の誤嚥はこの基準に当てはまらず、試験の中止の必要はないと判断し、培養用細胞採取のための採血を行われましたが、このような事態を避けるために、これまでの治療の中止の基準を「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」と明確な表現に変更した上で、「因果関係に関わらず重篤な有害事象が発現した場合」、「採血前および投与前の検査にて 38°C 以上の発熱または 10,000 μ L 以上の白血球増加を認めた場合」、「2 週間以内に治療を要する感染症を認めた場

合」に末梢血採血および樹状細胞投与を行うことを禁止しました。この基準によって、今回と同様に登録後に活動性炎症を発症した患者に対する細胞投与は防止することができます。

また試験実施中は、登録前検査に加え、0日目、7日目、10日目、21日目に所定の検査を行い、38度以上の発熱もしくは10,000/ μ L以上の白血球増加を活動性炎症増悪の予兆として、早期発見に努めて参ります。さらに、従来は重症以上の肺気腫もしくは肺線維症を除外すると定めていましたが、誤嚥性肺炎を含む、重症以上の全ての肺疾患を有する症例を除外することに致しました。

これまでの臨床試験では、有害事象のほとんどは一過性の発熱や全身倦怠感であり、重篤な有害事象は認めませんでした。しかし、今回の呼吸不全との因果関係が完全には否定できない状況であり、再開の許可を頂いたのちには、より慎重な試験遂行を心がけて参ります。

今回のプロトコール改訂にあたっては効果安全性委員会の勧告を受け原案を作成し、特定認定再生等委員会での議論を経て修正を加え、両委員会の承認を得たものです。今後は先進医療についての院内での管理体制を見直し、千葉大学医学部附属病院臨床試験部の協力の下、モニタリングおよび監査体制を強化した上で、より一層慎重に試験を進めていきたいと考えております。

【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 29 年 7 月 11 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す。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、院内での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休止になりましたが、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つてしまい大変申し訳ございません。

その後、2.1 版の研究計画書を特定認定再生等委員会に提出、平成 28 年 2 月 23 日に開催された特定認定再生等委員会で審査頂き、指摘事項を 2.2 版として再度提出して承認されました。この 2.2 版を厚生労働省医政局研究開発振興課 再生医療研究推進室に送付、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 先進医療係にも御連絡すべきところ、連絡が漏れておりました。

<変更報告が遅れた理由等>

上記の通り、本試験は再生医療等の安全性の確保等に関する法律の施行に伴い、一旦中断し、その後プロトコル改訂を行い、国立大学法人千葉大学特定認定再生等委員会の審査を受けた上で承認されました。承認されたプロトコルは厚生労働省医政局研究開発振興課 再生医療研究推進室に送付され、同部署の承認を得ておりました。この時点で先進医療係にも申請を行うべきところを、同じ厚生労働省医政局研究開発振興課内で再生医療研究推進室と先進医療係を混同してしまい、既に両部署の承認が得られたものと誤認しておりました。このことが、先進医療係への報告が遅れた理由になります。

<再発防止への取り組み>

上記の事実を受け、当院においては以下の対応を検討し進めております。

- ・今回の事案の発生に鑑み、先進医療 B 実施の特殊性を再度周知徹底するとともに、このような事態を生じてしまった臨床研究支援体制の問題点について調査を進めております。
- ・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、教育する体制を見直します。
- ・先進医療についての管理体制を見直し、千葉大学医学部附属病院臨床試験部の協力の下、モニタリングおよび監査体制を強化して参ります。

このような事象を引き起こしたこと深く反省し、お詫び申し上げます。現在、先進医療を実施する機関として、責任を持って、届出確認の徹底を初めとする臨床試験の適切な実施と問題事案の再発防止に取り組んでおります事をここにご報告申し上げます。