

別紙

「今までの患者さんにおきた肺合併症についての説明と対応」

2019.5.16

1. はじめに

同意説明文書の「3.4 本治療法の妥当性と安全性」にも記載したように、本臨床試験では、既に 3 名の患者さんにウイルス特異的 T 細胞治療（以下、T 細胞治療）を受けていただき、3 名中 2 名に重篤な有害事象（入院加療を必要とする肺合併症）が発生しました。以下にその経緯、考えられる原因、今後の対策について説明致します。

本臨床試験の安全性確保や安全性評価体制に関しては、外部委員により構成される効果安全性評価委員会や、東京医科歯科大学臨床研究審査委員会、特定認定再生医療等委員会で承認を得ており、慎重に臨床試験を行いますが、今後同様の肺合併症が発生する可能性はゼロではなく、以下の説明をお読みの上、ご不明な点は担当医にご質問していただき、ご本人の自由な意思にて本臨床試験に参加されるかどうかをご判断ください。

2. ウイルス特異的 T 細胞治療後の経緯

最初の患者さん：T 細胞治療 33 日後に発熱と呼吸障害を認め、感染症に伴う肺炎と診断され、ご入院のうえ抗菌薬とステロイドと酸素投与が必要になりました。その後、**特発性肺炎症候群 (IPS)** を合併し、ステロイドによる治療を継続しましたが、T 細胞治療 7 か月後に重症感染症がきっかけとなり、IPS が悪化し、逝去されました。

2 番目の患者さん：治療後約 5 か月経過観察をしているが、同様の肺合併症は認めていません。

3 番目の患者さん：治療 14 日後から発熱があり抗菌薬治療を行いました。22 日目に呼吸障害を認め、**特発性器質化肺炎(COP)**と診断され、抗菌薬とステロイドと酸素投与を行いながら約 2 週間の入院加療を要しました。その後、外来で約 5 か月経過観察していますが、それ以降呼吸器症状の悪化・再燃は認めておりません。

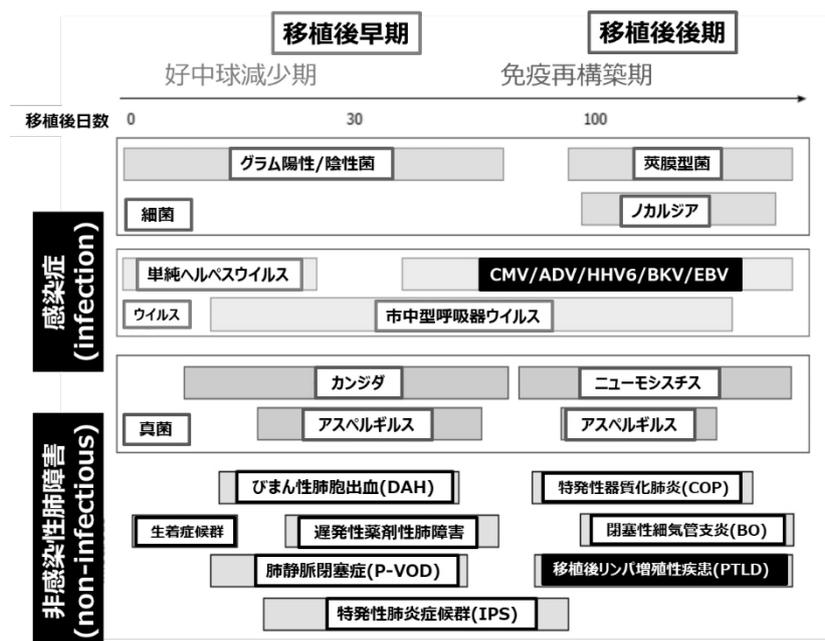
● 造血細胞移植後は、感染性もしくは非感染性の肺合併症を 40-70%程度に認めるとの報告があります。移植後肺合併症のリスクは、肺への放射線照射歴、移植前の肺合併症（肺炎など）の存在、急性 GVHD、HLA 不一致移植などがある場合、高まるとされています。また非感染性肺合併症と診断されても感染症の関与を否定することは難しく、近年、非感染性肺合併症と呼ばれるものの中には、詳細な検討では感染性微生物が検出される例、が含まれることが指摘されています。

移植後の患者さんは常に呼吸器感染症や非感染性肺合併症のリスクがある状態で、本臨床試験に参加していただくこととなりますので、今後、いっそう慎重に本臨床試験を進めていくことにしております。

特発性肺炎症候群(IPS)は、心不全や腎障害が原因ではないびまん性（肺全体に広がった）肺胞障害の総称であり、移植後の比較的早い時期を中心に約 10%の患者さんに合併するとされています。発症された場合にはステロイドで治療しますが、下記 COP よりも治療反応性が悪いことがあり、致死率は 80%程度です。

特発性器質化肺炎(COP)も移植後に合併する肺間質や肺胞の炎症性疾患であり、CT やエックス線などの画像検査では、感染性肺炎と類似した結節影や、すりガラス陰影を呈し、その所見が移動することが特徴とされています。移植後の約 10%の患者さんに合併し、治療としてはステロイドが比較的有効とされています。致死率は 20%程度です。

移植後肺合併症



3. 考えられる原因

共同研究施設である米国 Baylor 大学のプロトコルに準拠し（一部変更箇所に関しては同意説明文書において説明しています）本臨床試験を行っていますが、Baylor 大学の臨床試験においては同様の肺合併症は報告されていません。臨床試験に参加していただいている患者さんの参加基準に、Baylor 大学と本臨床試験では、いくつかの違いがあります。このような状態の違いが肺合併症と関連している可能性が否定できないため、今後は次のように患者さんの参加基準および治療後のモニタリングの変更を行い、安全性を確保するために変更を加えました。

4. 今後の対策

1) 臨床試験参加基準に下記を追加します。

- A) CT 画像検査で、非感染性肺障害を認めない
- B) SpO₂（酸素飽和度：呼吸機能の指標）が 90%以上である
- C) 呼吸機能検査で、1 秒率（>70%、16 歳未満では>80%）や%肺活量（>80%）の基準を満たし、移植前と比較して 10%以上の呼吸機能検査値の低下を認めない
- D) 肺へのダメージ（間質性肺炎）の指標である KL-6 値が正常範囲である（500U/mL 以下、16 歳未満では 250U/mL 以下）
- E) 移植後に喫煙をしていない

また除外基準として、「移植後 1 年以上経過している方」を加えさせていただきます。

2) T 細胞治療後のモニタリング

定期的に以下の項目をモニタリングとして追加します

- A) 呼吸機能検査
- B) 胸部エックス線検査
- C) KL-6（血液検査に追加）

3) 細胞調製作業の改訂

- A) 細胞の洗浄回数を増やすなど、安全性強化をはかります。

5. 肺合併症が生じた際の対応

上記 1)～3)の体制強化により、慎重に臨床試験を行いますが、それでも完全に肺合併症を予防できずに肺合併症を認めた際は、気管支鏡検査（培養検査、肺胞洗浄、肺生検など）などの検査を施行し、本臨床試験参加施設もしくは連携施設にご入院頂き、ステロイド、抗菌薬、酸素投与などの治療を適切に行います。