

別紙様式第5

遺伝子治療臨床研究重大事態等報告書

平成 26 年 10 月 23 日

厚生労働大臣 殿  
(文部科学大臣)

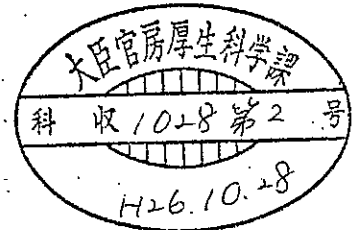
実施施設	所在地	福岡市東区馬出3丁目1-1 (郵便番号 812-8582)
	名称	九州大学病院 (電話番号: 092-642-5082 (戦略企画課研究支援係)) (FAX 番号: 092-642-5068 (戦略企画課研究支援係))
	代表者 役職名・氏名	九州大学病院病院長 石橋 達郎 (職印)



下記の遺伝子治療臨床研究について、重大な事態等が生じたので別添のとおり報告します。

記

遺伝子治療臨床研究の課題名	総括責任者の所属・職・氏名
神経栄養因子（ヒト色素上皮由来因子：hPEDF）遺伝子搭載第3世代組換えアフリカミドリザル由来サル免疫不全ウイルスベクターの網膜下投与による網膜色素変性に対する視細胞保護遺伝子治療臨床研究	九州大学病院 眼科 助教 池田 康博







別紙様式第5の別添

遺伝子治療臨床研究重大事態等報告書

(受付番号)	(初回申請年月日)
	平成22年9月29日

研究の名称	神経栄養因子（ヒト色素上皮由来因子：hPEDF）遺伝子搭載第3世代組換えアフリカミドリザル由来サル免疫不全ウイルスベクターの網膜下投与による網膜色素変性に対する視細胞保護遺伝子治療臨床研究
研究実施期間	平成24年8月23日（承認日）から平成29年8月23日（承認時より60ヶ月間）まで

総括責任者	所属部局の所在地	福岡市東区馬出3丁目1-1（郵便番号812-8582）	
	所属機関・部局・職	九州大学病院 眼科・助教	
	氏名	池田 康博（いけだ やすひろ） 	
実施の場所	所在地	福岡市東区馬出3丁目1-1（郵便番号812-8582）	
	名称	九州大学病院 眼科病棟、手術部、遺伝子治療室	
	連絡先	福岡市東区馬出3丁目1-1（電話番号092-642-5648）	
総括責任者以外の研究者	氏名	所属機関・部局・職	役割
	米満 吉和	九州大学大学院薬学研究院・教授	ベクターの設計、構築、管理、基礎分野からの研究計画の推進
	宮崎 勝徳	九州大学病院・眼科・助教	臨床研究の実施、臨床分野からの研究計画の推進
	村上 祐介	九州大学病院・眼科・臨床助教	臨床研究の実施、臨床分野からの研究計画の推進
	協力研究者	九州大学大学院医学研究院・臨床神経生理学 教授 飛松 省三 ディナベック株式会社 代表取締役社長 長谷川 護、取締役 上田 泰次、研究員 伴 浩志 信州大学医学部・眼科学 教授 村田 敏規 山口大学大学院医学系研究科・眼科学 教授 園田 康平 国際医療福祉大学・リハビリテーション学部 教授 後藤純信 摂南大学薬学部・生薬学 教授 矢部武士 九州医療センター 医長（眼科）久富 智朗 佐賀大学医学部眼科学教室 教授 江内田 寛 九州大学病院 医員（眼科）吉田 倫子、医員（眼科）久保 夕樹 九州大学大学院医学研究院 大学院生 中武 俊二 九州大学大学院薬学研究院 特任助教 吉田 久美	

審査委員会の意見	「その後の対応状況」に記載	
	審査委員会の長の職名	氏 名
	九州大学病院遺伝子治療臨床研究倫理審査委員会・委員長 九州大学生体防御医学研究所 ゲノム機能制御学部門ゲノム病態学分野 教授	谷 憲三朗 
研究の区分	遺伝子治療臨床研究	遺伝子標識臨床研究
研究の概要	<p>遺伝性疾患である網膜色素変性 (Retinitis Pigmentosa: RP) は、難治性かつ成人の失明の原因となる主要な疾患であり、進行すると視機能を高度に障害し、患者の生活の質 (Quality of Life: QOL) を著しく低下させる。視覚障害が及ぼす日常生活障害を数量化すると、最大の障害である死を 1.0 と仮定した場合、失明の障害度の相対値は 0.624 で日常生活に大きな影響を与えるとされている。現在までに種々の治療法が試みられているものの、未だに有効な治療法は確立されていない。従って、RP 患者に対する日常診察において、生活指導など患者の現有視力を有効に利用するための情報提供などといった care が中心となっているのが現状である。</p> <p>本臨床研究は、未だに有効な治療法が確立されていない RP 患者の片眼を対象として、神経栄養因子であるヒト色素上皮由来因子 (hPEDF) 遺伝子を搭載した組換えアフリカミドリザル由来サル免疫不全ウイルスベクター (SIV-hPEDF) を網膜下投与することに対する、安全性 (主要エンドポイント) を明らかにすることを目的とする。</p> <p>SIV-hPEDF ベクターは、局所麻酔 (球後麻酔またはテノン嚢下麻酔) 下に、硝子体手術により硝子体を切除した後、網膜下注射針を用いて網膜下に注入する。</p>	
対象疾患	<p>以下のすべての条件を満たす患者の片眼のみを対象とする。対象眼は、視力・視野により総合的に判定し、視機能の低い非優位眼とする。</p> <p>1) 厚生労働省特定疾患治療研究事業、網膜脈絡膜・視神経萎縮に関する調査研究班の定める診断基準に従い、2 名以上の眼科専門医によって網膜色素変性と診断された患者 (ゲノム診断は実施しない)</p> <p>2) 成人 (満 40 歳以上)</p> <p>3) 九州大学病院眼科において、視野検査、および網膜電図が定期的に施行されており、それらのデータが被験者登録予定日より逆算して 1 年以上記録・保管されている患者</p>	
重大事態等の発生時期	<p>発生時期：2014 年 9 月 5 日 (認知日：2014 年 9 月 5 日)</p> <p>重大事態の概略：右膝外側内側半月板損傷による右膝関節鏡手術 (臨床研究薬投与 14 ヶ月後)</p>	
重大事態等の内容及びその原因	<p>本症例の経過を以下に記す。</p> <p>夜盲の自覚は高校生ぐらいからあった。</p> <p>2002 年より他院を受診。両眼網膜色素変性と診断され、以後、定期的に経過観察していた。</p> <p>2005 年 10 月 12 日：当科紹介初診。矯正視力 右) 0.4、左) 0.4。眼底検査にて両眼の網膜変性、視野検査にて両眼の求心性視野狭窄を認めた。さらに、網膜電図にて両眼 a 波、b 波の振幅消失を認め、両眼網膜色素変性と診断した。以後、定期的に外来経過観察し、両眼の視力低下を認めている。以上の経過より、本臨床研究への参加を検討した。主たる既往は高血圧、椎間板ヘルニア、脊椎管狭窄症、左半月板損傷、両変形性膝関節症 (2006 年より定期的にヒアルロン酸の両膝関節内注射を施行)</p> <p>手術歴：                  2001 年頃：胃ポリープ切除術                  2005 年頃：左半月板損傷内視鏡手術</p>	

	<p>2006年頃：子宮脱手術                  2011年：椎間板ヘルニア手術、脊椎管狭窄症手術                  【経過】                  2013年5月14日：本臨床研究参加について文書による第1回同意を取得。本臨床研究への症例登録(症例登録番号:TR02-01-03、被験者識別番号:RP-03)                  2013年7月1日：先進医療適応評価委員会・書面審議において、本臨床研究の適応ありと判断される。                  同日、第2回目の同意取得。                  2013年7月2日：右眼に臨床研究薬投与(2.5×10<sup>7</sup>TU/mL・120μL・3カ所)。                  右水晶体再建術、右硝子体切除術実施。                  2013年7月16日：臨床研究薬投与部下方に剥離拡大のため、網膜剥離手術(硝子体切除術、眼内光凝固術、液—ガス置換術)実施。(重大事態として既報)                  2013年8月2日：術後の経過は特に問題なく、全身的な術後の経過も良好で退院となる。以後、月1回調査期間のためフォロー。                   2014年6月24日：(臨床研究薬投与後12ヶ月)、右眼視力0.06、経過は順調であった。                  2014年8月10日頃：家事の最中に右膝痛増強を自覚し、他院A整形外科を受診。                  2014年8月21日：手術目的で他院Bを紹介受診。安静時・歩行時・階段昇降時の疼痛を訴え、右膝半月板検査においては、マクマレーテスト・過伸展時疼痛ともに陽性であった。レントゲン検査においては明らかな異常は認められなかったが、MRIにて内側半月板断裂、外側半月板損傷疑い、変形性膝関節症と診断され、右膝関節鏡手術が計画された。                  2014年9月2日：九州大学病院に規定来院(臨床研究薬投与後14ヶ月)。本人より、右半月板損傷のため、2014年9月5日に他院Cへ入院し、9月6日に、手術予定であることを確認。                  2014年9月5日：右半月板損傷に対する膝関節鏡手術目的のため、他院Cへ入院したことを確認。                  2014年9月6日：右膝関節鏡手術(外側半月板前節、内側半月板後節に断裂を認め部分切除、内側の滑膜ヒダ(タイプC)を認め切除)が施行された。術者より、加齢変性による半月板断裂と考えられること、および特異的な異常所見はなく、関節滑膜の過剰な増生は認めなかったとの所見を得た。術後経過は良好で、自制内での歩行も可能な状態であることを確認。                  2014年9月16日：9月13日に退院したことを確認。</p>
<p>その後の対応状況</p>	<p>標準業務手順書に則り、有害事象発生の認知より15日以内に、先進医療適応評価委員会における審議が行われた(委員会審議:2014年9月16日、2014年9月29日報告書発行)。</p> <p>先進医療適応評価委員会では、重大事態発生に関する各委員への周知、臨床データ等の資料、ならびに本症例の経過に関する研究者の意見(遺伝子治療臨床研究において発生した重篤な有害事象(症例登録番号:RP-03、右膝関節鏡手術)に関する報告書)が書面で提出され、これらの資料をもとに、(1)当該有害事象と臨床研究薬の因果関係について、および(2)臨床研究の継続の可否について詳細に検討された。2014年9月16日開催審議において手術所見の確認が必要と決議され、他院の手術執刀医より本資料を入手後、2014年9月19日より書面回議にて確認し、2014年9月25日に決議された。</p> <p>その結果、臨床研究薬投与約14ヶ月後に発生した右膝関節鏡手術(当該有害事象)については、</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>(1) 当該有害事象は併存疾患である変形性膝関節症の自然経過によるものであり、臨床研究薬と有害事象の因果関係は否定できる。</li> <li>(2) 研究継続は可能である。</li> </ol>

	<p>と決議された。</p> <p>先進医療適応評価委員会における以上の検討内容、ならびに研究者より提出された報告書を踏まえ、2014年10月2日に遺伝子治療臨床研究倫理審査委員会において審議した結果、</p> <p>(1) 本症例は臨床研究薬投与前より両変形性膝関節症が存在し、他院整形外科にてヒアルロン酸関節内注射による治療を定期的に受け、臨床研究薬投与後も他院整形外科にて外来経過観察されており、臨床研究薬投与後に急速に病状が悪化したという病歴ではない。よって当該有害事象は変形性膝関節症の自然経過として発生したものであり、臨床研究薬と有害事象との間の因果関係は否定的であると判断した。</p> <p>(2) 研究継続は可能である。</p> <p>と結論した。</p> <p>ただし、今後の加療の際に可能であれば関節液を採取し、抗体検査やPCR検査を実施すること、および今後同様の事例があった際には、手術で取り出した組織を採取・保存・検査することに留意する旨、総括責任者へ申し伝えた。</p> <p>以上の各委員会における検討内容とその審議結果について、病院長への報告の後に、所轄官庁へ最終報告することとした。</p>
--	--

(注意)

1. 用紙の大きさは、日本工業規格 A 列 4 番とすること。
2. この申請書は、正本 1 通及び副本 2 通を提出すること。
3. 字は墨・インク等を用い、楷書ではっきり書くこと。
4. 記載欄に記載事項のすべてを記載できない時は、その欄に「別紙 ( ) のとおり」と記載し、別紙を添付すること。
5. 大学等にあつては、この報告書を、厚生労働大臣のほか文部科学大臣にも提出すること。