

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24年2月9日

厚生労働大臣 殿

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: 092-642-5047 (戦略企画課研究支援係)) (FAX番号: 092-642-5064 (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・久保千春 (職)



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
血管新生因子(線維芽細胞増殖因子: FGF-2) 遺伝子搭載非伝播型組換えセンダイウイルスベクターによる慢性重症虚血肢(閉塞性動脈硬化症、パージャール病)に対する血管新生遺伝子治療臨床研究	九州大学病院 第2外科・科長 九州大学大学院医学研究院 消化器・総合外科学・教授 前原 喜彦


Handwritten scribbles and marks in the top right corner.


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14年10月28日

研究の名称	血管新生因子（線維芽細胞増殖因子：FGF-2）遺伝子搭載非伝播型組換えセンダイウイルスベクターによる慢性重症虚血肢（閉塞性動脈硬化症、バージャー病）に対する血管新生遺伝子治療臨床研究
研究実施期間	平成18年1月31日（承認日）から60ヶ月間まで（現在研究後観察期間中）

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 第2外科・科長 九州大学大学院医学研究院 消化器・総合外科学・教授	
	氏名	前原 喜彦（まえはら よしひこ） 	
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 第2外科病棟、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 092-642-5461）	
総括責任者以外の研究者	氏名	所属機関・部局・職	役割
	砂川 賢二	九州大学大学院医学研究院・循環器内科学・教授	副総括責任者：臨床分野、臨床研究の評価と総括 臨床分野からの研究計画の推進
	江頭 健輔	九州大学大学院医学研究院・循環器内科学 循環器病先端医療研究開発学講座・教授	
	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 臨床研究の実施、臨床分野からの研究計画の推進、安全性情報収集の指揮監督
	松本 拓也	九州大学病院・第2外科・助教	
協力研究者	(九州大学病院) 本田 浩（放射線科・教授）、池田 康博（眼科・助教） (九州大学大学院医学研究院) 柳 雄介（ウイルス学・教授）、中川 和憲（病理病態学・講師）、 岡野 慎士（病理病態学・臨床助教）、鬼丸 満穂（病理病態学・助教）、 久良木 亮一（消化器・総合外科学、大学院生）、吉田 久美（薬学研究院・助教）、 原田 結（薬学研究院・特別研究生）、斉藤 智（薬学研究院・特別研究生） (外部研究協力者) 永井 美之（理化学研究所感染症研究ネットワークセンター長・名古屋大学名誉教授） 古森 公浩（名古屋大学血管外科・教授）、今泉 勉（久留米大学第3内科・教授） 室原 豊明（名古屋大学器官制御内科・教授） 加藤 篤（国立感染症研究所・ムンプス感染研究部・室長） 長谷川 護（ディナベック株式会社・代表取締役社長）		
審査委員会の意見	後述：「その後の対応状況」参照		

	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>FontaineⅢ・Ⅳ度の重症虚血肢による肢切断は、QOL の悪化のみならず生命予後も進行大腸癌より悪い重篤な疾患であり、有効な治療法は確立していない。</p> <p>我々は独自に開発したセンダイウイルスベクターによる血管新生因子（塩基性線維芽細胞増殖因子：FGF-2）を用いた遺伝子治療が下肢重症虚血の救肢に最も効果的であることを動物実験で見出した。</p> <p>本臨床研究計画では、1）ヒトにおける SeV/dF-hFGF2 投与の安全性を明らかにし（主要エンドポイント）、2）臨床効果を示すと考えられる投与量を決定する（副次エンドポイント）ことを目的とする。</p>	
対象疾患	<p>閉塞性動脈硬化症あるいは閉塞性血栓性動脈炎患者 [FontaineⅢ度あるいはⅣ度 (Rutherford 慢性虚血肢重症度分類Ⅲ度 6 群を除く)] で、人工血管あるいは自家静脈グラフトによる大腿動脈以下の血行再建術の適応がなく、2 週間の継続した薬物療法（血管拡張剤および/または抗血小板剤）で改善が見られない患者、かつ 40 歳以上の症例。</p>	
重大事態等の発生時期	<p>発生時期：2011 年 12 月 25 日（認知日：2011 年 12 月 26 日） 重大事態の概略：脳梗塞（臨床研究薬投与 約 3 年 5 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>2002 年 8 月に両下肢慢性閉塞性動脈硬化症と診断。薬物治療による改善見られず。</p> <p>2002 年 10 月 28 日、右第 3、5 趾切断。</p> <p>2003 年 5 月 8 日、右大腿 - 膝窩動脈バイパス術施行。その後、同バイパスは閉塞し、右下腿のチアノーゼおよび軽度安静時痛を伴う。</p> <p>2008 年 4 月 9 日、血管造影所見では、右浅大腿動脈は分節上に狭窄しており、遠位部で閉塞していた。側副血行路にて右膝窩動脈が描出された。右膝窩動脈は膝関節レベルで完全に閉塞しており、下腿三分枝は描出されなかった。右足底動脈がかるうじて描出された。右下肢については適切な吻合可能部位がないことから血行再建術は不能であることから、遺伝子治療臨床研究の適応評価を開始した。</p> <p>臨床研究登録時の罹患肢の病期：Fontaine 分類Ⅲ度、Rutherford 分類Ⅱ度 - 4 群。</p> <p>なお、脳梗塞後遺症としての軽い左不全麻痺があり、歩行機能評価は不能であった。</p> <p>【経過】</p> <p>2008 年 5 月 26 日 本臨床研究への症例登録（症例登録番号：303）</p> <p>次の各点についてさらなる精査が必要と判断したため、各専門医による精査を実施した。</p> <p>(1) 耳下腺腫瘍；PET-CT にて、両側耳下腺及び左深部リンパ節、左腋窩リンパ節に異常集積を認めた。精査のため 2008 年 6 月 3 日に耳鼻科を受診し、診察及び穿刺吸引細胞診にて Warthin 腫瘍の可能性が高いと診断された。確定診断のため 6 月 17 日に局所麻酔下にて耳下腺腫瘍のオープンバイオペシーを施行した結果、Warthin 腫瘍であるとの病理診断がなされた。同腫瘍は良性腫瘍であり、除外基準には抵触しない。</p> <p>(2) 胃潰瘍癒痕；2008 年 5 月 29 日に実施した上部消化管内視鏡検査において多発潰瘍癒痕を認めた。確定診断のため 2008 年 6 月 5 日に胃病変の生検を実施した結果、悪性組織を認めなかった。</p> <p>(3) 脳梗塞後遺症；脳梗塞後遺症の有無及び感覚障害について神経内科を受診した。その結果、脳梗塞後遺症及び変形性脊椎症も疑われるとの見解であった。脳梗塞の発症は 1998 年であり、除外基準には抵触しないと判断された。</p> <p>(4) 同意能力；若干の理解力低下が疑われたため精神科神経科を受診し、精査が実</p>	

施された。精神科神経科専門医からは、見当識障害・意識障害・記銘力障害・計算力障害等の認知症を疑わせる所見は認めないが、インフォームドコンセントにおける完全な同意及び了解についてはやや理解不十分となる可能性が示唆されるため、説明の仕方を判り易くする等の工夫及び適切な代諾者からの同意も同時に取得する必要性を指摘された。精神科神経科専門医の指示に従い、改めてキーパーソンである姪の同席の下に再度のインフォームドコンセントを実施し、承諾を得た。第2回同意についても専門医の指示に従い、同様の方法で取得する予定であり、問題はないと判断された。また、脳波検査が必要との指摘であったため、2008年6月27日に脳波検査を実施した結果、特記すべき異常は認めなかった。

2008年7月2日 先進医療適応評価委員会にて適応症例と判断される。

2008年7月5日 第2回目の同意取得

2008年7月8日 臨床研究薬投与実施（右肢：ステージ3：0.87 x 10⁹ciu (1.0 x 10⁹ciu/60kg)）。投与後には安静時疼痛は消失。Fontaine分類II度、Rutherford分類I度3群まで改善が認められた。

2009年1月15日 臨床研究薬投与後6カ月のvisit/観察期間終了。

観察期間6カ月の間に重篤な有害事象発生は認めず、また、原疾患に関する通常考えられない悪化も認めていない。

以後、九州大学病院 第二外科にて投与後12ヶ月の2009年7月16日まで外来フォロー。以降は、介護施設に入所のため、九州大学病院・臨床研究コーディネーターより、家族もしくは介護施設職員に対する聞き取りにて追跡調査を実施。特段指摘すべき有害事象の発生は認めていない。

当該重大事態に係わる経過を下記に記す。

1998年 脳梗塞発症。以後、左半身麻痺の後遺症を呈する。

以後、近隣の医療機関を定期受診。

2008年5月28日 九州大学病院にて遺伝子治療臨床研究の適応評価のため、頭部CTを施行。両側頭頂葉に陳旧性梗塞を認める。顕著な脳室周囲白質軟化症(PVL)の所見あり。

2008年8月5日 臨床研究薬投与後1ヶ月の検査として頭部CT施行。陳旧性梗塞または出血の所見(右頭頂葉の脳萎縮、低吸収域)。両側基底核、右視床、放射冠に陳旧性ラクナ梗塞の所見、両側側脳室周囲に慢性虚血性変化が認められた。

2009年1月13日 臨床研究薬投与後6ヶ月の検査として頭部CT施行。2008年8月5日の結果から大きな変化なし。

2011年12月25日(臨床研究薬投与後約3年5ヶ月)

午前8時頃より意識レベルが低下し、近隣の医療機関を受診。

頭部単純CTおよびMRI施行し、脳梗塞と診断され入院。頭部CTでは、頭蓋内に明らかな新規病変は認めず、陳旧性梗塞の所見(両側大脳深部白質、両側基底核、視床などに多発梗塞)。頭部MRIにて、左放射冠領域に急性期梗塞を確認。

ラジカット、オザグレル投与により加療。併用薬：ヘパリン、ガスターIV(胃潰瘍の既往あり)。

2011年12月26日 九州大学病院・担当臨床研究コーディネーター(CRC)が追跡調査のため介護施設職員に電話連絡したところ、近隣の医療機関に入院中であることを確認。同日、速やかに分担研究者・松本拓也医師より、入院先の主治医へ照会。被験者への処置と病状・経過を聴取し、遺伝子治療臨床研究実施計画書に定義される重大事態に相当することを確認した。

なお現在、遺伝子治療対象疾患に関して、増悪等の所見は認められていない。

その後の対応状況	<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症例のレビューが行われた（書面回議：2011年12月28日配布、2012年1月10日報告書発行）。</p> <p>同委員会では、有害事象発生に関する各委員への周知、経過中の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に関する報告書（症例登録番号303：脳梗塞）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)今後の対応策について詳細に検討された。</p> <p>その結果、臨床研究薬投与約3年5ヶ月後に発生した脳梗塞（当該有害事象）については、</p> <p>(1) 本症例において多発性脳梗塞が臨床研究薬投与前より存在していたことから、以前より脳動脈を含み全身に強い動脈硬化が存在していたことが示唆され、当院での観察期間中に明らかな新規病変の発生は認められていないこと、</p> <p>(2) 本症例の経過は、臨床研究薬投与前より存在する動脈硬化の自然経過による発症と矛盾しないと考えられること、</p> <p>(3) 本臨床研究薬投与により、動脈硬化巣に対し進展促進する血管内皮細胞増殖因子（VEGF）の有意な増加は確認されておらず、また臨床研究薬の遺伝子発現は長くとも2週間で消失すること、</p> <p>(4) 本臨床研究薬を投与された他症例では同様な疾患の発症は見られていないこと、から、当該疾患・有害事象と臨床研究薬投与の直接的な因果関係を示唆する積極的な所見に乏しく、従って動脈硬化の自然経過による発症であろうとする研究者の見解は妥当であると判断された。</p> <p>しかしながら、臨床研究薬が動脈硬化プラークに影響を与えることについての理論的な可能性は必ずしも否定し得ないことから、本症例のみならず本臨床研究薬の投与を受けた全症例について、動脈硬化の進展の観点から、動脈硬化病変のハイリスクとなる基礎疾患（高脂血症、糖尿病、高血圧、不整脈など）は、今後も厳重に管理、コントロールされている必要があり、十分注意して観察を継続して頂くよう、要請が出された。</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、2012年1月26日付で遺伝子治療臨床研究倫理審査委員会を開催し、本重大事態の医学的・倫理的審査を審査した。</p> <p>その結果、先進医療適応評価委員会における検討内容と判断は、妥当であると結論した。加えて、当該臨床研究薬との因果関係を確認するため、可能であれば動脈硬化進展作用が報告されているVEGF量の測定を検討する旨提言した。</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。