

第2回 再生医療等評価部会	資料1－1
平成27年6月29日	

ヒト幹細胞臨床研究重大事態等報告書（概要）

1. 研究機関名

順天堂大学

2. 課題名

難治性四肢潰瘍患者を対象とした自己末梢血単核球生体外培養増幅細胞移植による血管・組織再生治療に関する第Ⅰ相試験臨床研究

3. 当該事象の概要

- ・ 平成27年3月12日、当該患者（当該臨床研究の第1例目）に細胞を投与した。
- ・ 3月17日、投与部位の発赤と腫脹を確認し、抗生剤の投与を開始した。
- ・ 3月19日、発赤と腫脹が悪化し、緊急入院となった。
- ・ 3月22日、当該箇所潰瘍が生じた。
- ・ 3月25日、創部の培養検査において、セラチア菌が検出された。
- ・ 5月17日、経過良好のため退院となった。

4. 研究機関としての対応

- ・ 3月19日、当該臨床研究を中断するとともに、厚生労働省に第一報を行った。
- ・ 4月22日、研究機関内の倫理委員会の審議結果を厚生労働省に報告した。
（審議結果）
 - 原因は、当該再生医療に起因するものではなく、当該患者に感染症が生じた可能性が高い。
 - 再発防止策として、術中・術後の抗生剤の投与、細胞投与の際の注射針の交換、術後の経過観察の徹底などが示された。
 - 当該臨床研究の継続は可とする。
（なお、現在も臨床研究は中断されている。）
- ・ 5月27日、当該患者が5月17日に退院となった旨、厚生労働省に報告を行った。
- ・ 6月11日、最終報告書を厚生労働省に提出した。

5. ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会における検討結果の概要

開催日：平成 27 年 6 月 23 日

第 37 回ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会（持ち回り開催）

（検討結果）

➤ 当該臨床研究の継続について

研究機関内の倫理委員会による原因究明と再発防止策はおおむね妥当であり、当該臨床研究の継続を可とする。

ただし、当該事象と当該臨床研究との因果関係を完全に否定できてはいないことから、細胞投与後に被験者を入院させて、綿密に経過観察を行うことを条件とする。

➤ 他の研究機関への周知について

ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針に基づいて同様の臨床研究が 28 件実施されていることから、他の研究機関に対し厚生労働省から当該事象を周知し、注意を喚起すべきである。

様式第3号

ヒト幹細胞臨床研究重大事態等報告書

平成27年 6月11日

厚生労働大臣 殿

研究機関	所在地	東京都文京区本郷二丁目1番1号
	名称	順天堂大学医学部
	研究機関の長 役職名・氏名	医学部長・新井 

下記のヒト幹細胞臨床研究について、別添のとおり重大な事態を報告致します。

記

ヒト幹細胞臨床研究の課題名	研究責任者の所属・職・氏名
難治性四肢潰瘍患者を対象とした自己末梢血単核球生体外培養増幅細胞移植による血管・組織再生治療に関する第Ⅰ相試験臨床研究	順天堂大学医学部形成外科学講座 准教授 田中 里佳

ヒト幹細胞臨床研究に伴う重大な事態について

当該研究の実施に伴い副作用、合併症等の発生があった症例について各々記載して下さい（注1、2）。

臨床研究の名称	難治性四肢潰瘍患者を対象とした自己末梢血単核球生体外培養増幅細胞移植による血管・組織再生治療に関する第Ⅰ相試験臨床研究																	
医療機関名	順天堂大学医学部																	
実施数 / 予定症例数	1 症例 / 10 症例																	
研究対象疾患名	難治性四肢潰瘍																	
重篤な有害事象	足背表在静脈に沿った線状の発赤を認めたことによる静脈炎又はリンパ管炎の疑い 1. 死亡 2. 生命を脅かす 3. 重症 4. 中等症 5. 軽症																	
判断した年月日	27 年 3 月 19 日																	
報告の段階	☐ 第一報：重大な事態が発生 ☐ 第二報：倫理委員会での検討後 ☒ 第三報：実施した措置の結果報告																	
重大な事態と判断した理由（注3）	入院のため																	
重大な事態等の状況・症状及び処置等の概要（注4）	<table border="1" style="width: 100%;"> <thead> <tr> <th style="width: 20%;">日時</th> <th style="width: 80%;">状況</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>3月12日(木) 移植日</td> <td>左第一趾先端の潰瘍周囲20cm以内に20か所注射。1か所1×10^6個の細胞を移植し合計2×10^7個の細胞を投与。手術時の合併症等無し。</td> </tr> <tr> <td>3月13日(金) 術後1日目</td> <td>第一足趾の先端の潰瘍と移植注射部位に発赤、腫脹、悪化無く、全身状態良好。プロトコール通り退院。</td> </tr> <tr> <td>3月14日(土) 14:00 術後2日目</td> <td>研究責任者が患者の配偶者に状態を電話確認。潰瘍、全身状態に変わりなし。</td> </tr> <tr> <td>3月15日(日) 14:05 術後3日目</td> <td>研究責任者が患者の配偶者からの写真を確認し、患者に電話連絡。移植部位ではなく第一足趾外側にわずかに発赤を認める程度で、潰瘍、全身状態に変わりなしとのこと。明日再度写真にて確認することとなる。</td> </tr> <tr> <td>3月16日(月) 7:57 術後4日目</td> <td>研究責任者が写真上発赤の程度が変わらないことを確認。患者が通院中の透析クリニックの院長へ研究責任者が連絡し、採血と所見の確認を依頼。</td> </tr> <tr> <td>3月16日(月) 19:28 術後4日目</td> <td>患者の配偶者から研究責任者に連絡あり。38度の発熱を認め鼻汁もあり風邪を引いた様子とのこと。研究責任者が透析クリニックの院長に連絡。</td> </tr> <tr> <td>3月17日(火) 8:11 術後5日目</td> <td>研究責任者が写真にて発赤と腫脹が強くなってきている様子を確認。透析クリニック院長に連絡し、皮膚の感染を疑いセファメジンαの抗生剤の点滴を開始。内服でフロモックスを処方。熱は37度と解熱し、体調は特に変わりなく、鼻汁もなくなったとのこと。透析クリニックでの採血結果 WBC 10700、CRP 6.45、Hb 9.6。</td> </tr> </tbody> </table>		日時	状況	3月12日(木) 移植日	左第一趾先端の潰瘍周囲20cm以内に20か所注射。1か所 1×10^6 個の細胞を移植し合計 2×10^7 個の細胞を投与。手術時の合併症等無し。	3月13日(金) 術後1日目	第一足趾の先端の潰瘍と移植注射部位に発赤、腫脹、悪化無く、全身状態良好。プロトコール通り退院。	3月14日(土) 14:00 術後2日目	研究責任者が患者の配偶者に状態を電話確認。潰瘍、全身状態に変わりなし。	3月15日(日) 14:05 術後3日目	研究責任者が患者の配偶者からの写真を確認し、患者に電話連絡。移植部位ではなく第一足趾外側にわずかに発赤を認める程度で、潰瘍、全身状態に変わりなしとのこと。明日再度写真にて確認することとなる。	3月16日(月) 7:57 術後4日目	研究責任者が写真上発赤の程度が変わらないことを確認。患者が通院中の透析クリニックの院長へ研究責任者が連絡し、採血と所見の確認を依頼。	3月16日(月) 19:28 術後4日目	患者の配偶者から研究責任者に連絡あり。38度の発熱を認め鼻汁もあり風邪を引いた様子とのこと。研究責任者が透析クリニックの院長に連絡。	3月17日(火) 8:11 術後5日目	研究責任者が写真にて発赤と腫脹が強くなってきている様子を確認。透析クリニック院長に連絡し、皮膚の感染を疑いセファメジンαの抗生剤の点滴を開始。内服でフロモックスを処方。熱は37度と解熱し、体調は特に変わりなく、鼻汁もなくなったとのこと。透析クリニックでの採血結果 WBC 10700、CRP 6.45、Hb 9.6。
日時	状況																	
3月12日(木) 移植日	左第一趾先端の潰瘍周囲20cm以内に20か所注射。1か所 1×10^6 個の細胞を移植し合計 2×10^7 個の細胞を投与。手術時の合併症等無し。																	
3月13日(金) 術後1日目	第一足趾の先端の潰瘍と移植注射部位に発赤、腫脹、悪化無く、全身状態良好。プロトコール通り退院。																	
3月14日(土) 14:00 術後2日目	研究責任者が患者の配偶者に状態を電話確認。潰瘍、全身状態に変わりなし。																	
3月15日(日) 14:05 術後3日目	研究責任者が患者の配偶者からの写真を確認し、患者に電話連絡。移植部位ではなく第一足趾外側にわずかに発赤を認める程度で、潰瘍、全身状態に変わりなしとのこと。明日再度写真にて確認することとなる。																	
3月16日(月) 7:57 術後4日目	研究責任者が写真上発赤の程度が変わらないことを確認。患者が通院中の透析クリニックの院長へ研究責任者が連絡し、採血と所見の確認を依頼。																	
3月16日(月) 19:28 術後4日目	患者の配偶者から研究責任者に連絡あり。38度の発熱を認め鼻汁もあり風邪を引いた様子とのこと。研究責任者が透析クリニックの院長に連絡。																	
3月17日(火) 8:11 術後5日目	研究責任者が写真にて発赤と腫脹が強くなってきている様子を確認。透析クリニック院長に連絡し、皮膚の感染を疑いセファメジンαの抗生剤の点滴を開始。内服でフロモックスを処方。熱は37度と解熱し、体調は特に変わりなく、鼻汁もなくなったとのこと。透析クリニックでの採血結果 WBC 10700、CRP 6.45、Hb 9.6。																	

日時	状況
3月17日(火) 17:00	順天堂大学形成外科外来にて研究責任者が診察。第一足趾先端の潰瘍の経過は良好であったが腫脹が認められたためアクリノール湿布を開始。軟膏はユーパスタを塗布。今後の治療について入院処置が必要である旨を説明したが、患者は通院を希望。患者に通院処置と抗生剤の点滴の必要性を伝え、明日改善がない場合は入院処置に同意してもらうことの理解を得る。
3月18日 (水) 術後6日目	順天堂大学形成外科外来にて研究責任者が診察。第一足趾外側に膿の貯留らしき変化を認め、切開。明らかな膿汁は観察されなかったが、培養検査に提出（後、培養検査塗抹陰性と判明）。局所的な改善効果が少なくセファメジンでは不十分と考え、ロセフィン点滴とクラビット500mgの内服を開始。入院の可能性について本人と家族に伝達。結果、本人の希望と明日透析があるとのことで患者は帰宅。
3月19日 (木) 術後7日目	透析クリニック院長から研究責任者に連絡。採血結果によるCRPの上昇と左足の発赤と腫脹の悪化が認められることから入院加療の必要性について協議。透析クリニックの院長から報告により足背表在静脈に沿った線状の発赤を認めることから静脈炎やリンパ管炎の可能性を疑う。以上の所見により抗生剤を変更しユナシンS3.0gの処方開始。また少しヘモグロビン値が低下したため（Hb 9.0）輸血2単位を実施。本人は入院を拒否したが、透析クリニックの院長の説得により入院の承諾が得られ17:00に順天堂医院に緊急入院（透析クリニック採血結果：WBC 8000、Hb 9.0、CRP 7.35）。
3月20日 (金)	研究責任者の診察：第一足趾外側の腫脹、発赤の変化なし。発熱はなく、患者のバイタルは良好。 採血結果：WBC 8800（Neutro 68.1、ensino 8.3%、ensino数 730）、Hb 10.5、CRP 7.1。 抗生剤投与を4日間実施するも炎症所見の改善が認められず、ensinoが高くなっているため、免疫反応による炎症の可能性も示唆され、総合内科、皮膚科、血液内科に診察を依頼し、今後の治療方針について相談した。 免疫検査（CH50、C3、C4、PCNA、ANA、IgA、IgM、IgG、IgE）を施行した。結果、免疫拒絶反応を示す所見なし。 患者背景からMRSA感染の可能性を疑い、ユナシンとバンコマイシン投与を開始した。抗生剤により好転が観察されないのであれば、細胞によるサイトカイン効果などによる炎症反応を疑うことも考えた。
3月21日 (土)	研究責任者の診察：左足第一趾外側の皮膚の一部に黒色の変化を認めた。 発赤は変わりなく、微熱も継続。透析を実施し、一日2回の潰瘍処置と抗生剤の点滴を継続。

日時	状況
3月22日 (日)	研究責任者の診察：左足第一趾外側の皮膚に 1cm×1cm の壊死組織を認めたため、該当部分を切開したところ、膿性貯留物が認められた。皮下にポケット 2cm×2cm、潰瘍は 1cm×1cm の骨にまで達する潰瘍が生じた。デブリードマンを施行し、洗浄後にイソジンゲルを塗布して処置をした。左第一足趾先端の潰瘍は肉芽良好であり少し縮小を認めている。
3月23日 (月)	研究責任者の診察：足背の発赤は改善。左第一足趾外側の壊死組織の拡大はなく、ポケットの拡大もない。熱は最高で 36.8 度。抗生剤と 1 日 2 回の処置を継続する。
3月24日 (火)	研究責任者の診察：足背の発赤は昨日より更に改善している。(炎症反応、WBC 9700、CRP 3.7) 抗生剤と 1 日 2 回の処置を継続する。
3月25日 (水)	研究責任者の診察：足背の発赤は改善、潰瘍も変化ない。3月23日に実施した創部培養結果よりセラチア菌が 1+ 検出された。微生物検査室室長から菌量が少なく原因菌として断定はできないが水回りや、固形石鹸に付着している菌である可能性を示唆された。患者の配偶者への問い合わせにより、自宅で固形石鹸の使用が判明したため、念のため患者の配偶者に固形石鹸を持参してもらい、検査室に提出するとともに、再度創部培養依頼を出した。セラチア菌に効果のあるゾシンを開始、ユナシンを中止し、バンコマイシンは継続とした。
3月26日 (木)	研究責任者の診察：発赤は改善し、第一足趾のみ発赤を認める。第一足趾先端の潰瘍は上皮化を認める。第一足趾外側の潰瘍は変化なし。足のレントゲンを撮影した。移植前と変わらない所見。レントゲンによる骨の変化がないため新たに骨への影響は少ないと考えた。1 日 2 回の処置と抗生剤を継続した。 採血の結果、WBC 8100、Hb 10.8、CRP 1.9 に改善した。
3月27日(金)	研究責任者と形成外科主任教授の診察：左第一足趾と左足背の発赤と腫脹の改善を認め、左第一足趾先端の潰瘍の縮小を認める。皮膚還流圧 (SPP) 検査を施行し、移植前に比べ血流の改善を認める。術前の足背が 31mmHg であったのが 70mmHg へ上昇、足底が 42mmHg から 49mmHg へ上昇を認めた。
4月3日(金)	研究責任者の診察：足の血流検査を実施し SPP 左足背 93mmHg、左足底 49mmHg と上昇を認めた。
4月7日(火)	研究責任者の診察：採血結果 WBC 6700、CRP 0.3 と改善した。第一足趾の潰瘍は感染兆候なく、少しずつ縮小傾向である。

		日時	状況
		4月14日(火)	医学部研究等倫理委員会において次の4点が審議され、本臨床研究の継続を可と判断した。 ①患者の現況の確認: 患部は軽快し快方に向かっている。 ②原因: 施術後、院外にて細菌に感染した可能性が高い。 ③再発防止策: 施術前後の抗生剤の投与を検討する。施術後の経過観察をより徹底した手段で行う。 ④研究継続の可否: 研究計画書で認められた範囲内で医師の裁量のもとに再発防止策を講じること。施術後5日間は原則として患者を入院させる又は入院時と同程度の水準で患部の経過を観察すること。ただし、細菌感染以外の原因の可能性が完全には除外されていないため、再開後の数例は必ず患者を入院させること。
		4月17日(金)	研究責任者の診察: 足の血流検査を実施し SPP 足背 54mmHg、足底 42mmHg を認めた。炎症反応が WBC 5700、CRP 0.3 と改善し、潰瘍局所の炎症反応を認めないため左第一足趾外側の潰瘍面に人工真皮を塗布し、小型陰圧吸引機(NPWT)である Snap を装着した。
		4月24日(金)	研究責任者の診察: Snap 装着後両潰瘍とも縮小傾向を認める。局所の感染はない。週末は Snap 装着にて外出を開始し問題ないことを確認し、ゴールデンウィーク中は外泊にて自宅療養とした。
		5月7日(木)	研究責任者の診察: 外泊中、Snap 装着問題なく経過した。第一足趾外側に認められたポケットは完全に閉鎖し、約1cm大の潰瘍を認めるのみとなった。
		5月12日(火)	研究責任者の診察: Snap 交換時に潰瘍の大幅な縮小を認めた。感染兆候なく全身状態良好であり、Snap にて外来通院可能と判断したため17日退院の予定とした。
		5月17日(日)	患者退院。 研究責任者の診察: 原疾患の左第一足趾先端の潰瘍は、創部の大幅な縮小が見られる。左第一足趾外側の潰瘍は、皮下ポケットがすべて消失し、少し肉芽が上がり上皮化すれば完治の見込みである。
臨床研究の状況	■ 臨床研究の一時中断 ☐ 臨床研究の中止 ☐ 臨床研究の続行 備考 [(注5)]		
今後の対策要約 (注6)	医学部研究等倫理委員会における審議結果を踏まえると重大な事態の発生原因は、院外での感染症の可能性が最も高く、本臨床研究との因果関係は否定できる。したがって、本臨床研究の継続は可と判断する。また、医学部研究等倫理委員会にて答申のあった再発防止策を講じ、本臨床研究を慎重に観察して進めたい。		
連絡先 (氏名・所属・ 電話番号・FAX 番号・Eメール)	氏 名: 杉山 幸弘 所 属: 研究推進支援センター 電 話: 03-3813-3176 F A X: 03-5802-1715 e-mail: sugiyuki@juntendo.ac.jp		

- (注 1) 臨床研究の実施に伴い、副作用・合併症が発生した場合は、厚生労働大臣あてに本様式で直ちに報告下さい。なお、報告者名、施設名等は科学技術部会にて報告前に外部へ漏洩しないよう万全の配慮を致します。
- (注 2) 本報告に記載していない検査データ（生化学検査、画像検査結果等）及び剖検詳細結果、関連する文献リストなどは別に添付することができる。
- (注 3) 死亡、死亡につながるおそれがある、入院が必要あるいは入院期間の延長、障害、障害につながるおそれがある、後世代における先天性の疾病又は異常、ヒト幹細胞臨床研究の実施に影響を及ぼすおそれがある、その他より選択して記述。
- (注 4) 因果関係については、直接的、強い関連、弱い関連、不明より選択して記載してください。また、他の臨床研究参加者の状況についても記してください。
- (注 5) 臨床研究の状態について特に記載する内容がありましたら補足してください。
- (注 6) 他の臨床研究参加者の健康状態を把握する予定がある場合、それらの内容についても記載してください。