

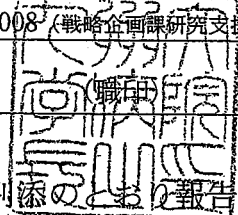
別紙様式第5

遺伝子治療臨床研究重大事態等報告書

平成25年9月11日

厚生労働大臣 殿
(文部科学大臣)

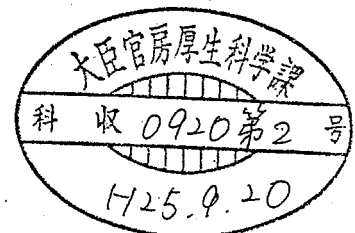
実施施設	所在地	福岡市東区馬出3丁目1-1 (郵便番号 812-8582)
	名称	九州大学病院 (電話番号: 092-642-5082 (戦略企画課研究支援係)) (FAX番号: 092-642-5008 (戦略企画課研究支援係))
	代表者 役職名・氏名	九州大学病院病院長 久保千春



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途のとり報告します。

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・科長 九州大学大学院医学研究院 眼科学 教授 石橋 達朗





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・科長 九州大学大学院医学研究院 眼科学・教授	
	氏名	石橋 達朗（いしばしたつろう） 	
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
	池田 康博	九州大学病院・眼科・助教	副総括責任者：臨床研究の実施、臨床分野からの研究計画の推進 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
	米満 吉和	九州大学大学院薬学研究院・教授	
	宮崎 勝徳	九州大学病院・眼科・助教	
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 九州大学大学院医学研究院・眼科学 講師 江内田 寛、大学院生 中武 俊二 九州中央病院 医員（眼科）村上 祐介 九州大学病院 医員（眼科）吉田 倫子、医員（眼科）立花 崇、医員（眼科）福本 嘉一 九州大学大学院薬学研究院 学術研究員 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：2013 年 7 月 16 日 (認知日：2013 年 7 月 16 日)</p> <p>重大事態の概略：網膜剥離手術 (臨床研究薬第 3 症例・投与 0.5 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>69 歳 (本重大事態発生時) ・女性。 夜盲の自覚は高校生ぐらいからあった。 2002 年より香椎中村眼科 (福岡市) を受診。両眼網膜色素変性と診断された。以後、定期的に経過観察されていた。 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。</p> <p>【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 6 月 17 日、遺伝子治療スクリーニングのため当科入院となった。 スクリーニング検査時現症と対象疾患関連検査 (CRF より抜粋)： ・ 体重 37.9 kg、血圧 120/66 mmHg、脈拍数 78 回/分 (2013.6.18)</p>	

- ・ 矯正視力 右) 0.07、左) 0.08p
 - ・ 眼圧 右) 10.0 mmHg、左) 12.0 mmHg
 - ・ 細隙灯検査 両) 白内障軽度
 - ・ 眼底検査 両) 網膜血管狭小化、骨小体様色素沈着、粗造胡麻塩状網膜を認め、黄斑部合併症等は認めなかった
 - ・ 視野検査 右) 求心性視野狭窄、上方に一部残る、左) 求心性視野狭窄、上方に一部残る
 - ・ 蛍光眼底造影検査 両) 網膜色素上皮萎縮による過蛍光を認め、蛍光漏出等は認めなかった
 - ・ 光干渉断層計 右) 網膜の菲薄化、IS/OS 消失、黄斑浮腫等は認めなかった
左) 網膜の菲薄化、IS/OS 消失、黄斑浮腫等は認めなかった
 - ・ 網膜電図 両) a波、b波の振幅消失
- 以上の結果より、両眼網膜色素変性（重症度分類：IV度）と診断し、対象眼を視力・視野検査より総合的に視機能が低い右眼と判定した。併用薬として、緑内障治療薬であるレスキュラ点眼液を使用しているが、臨床的に緑内障は認めず、レスキュラ点眼液の神経保護効果を期待した使用であると判断した。
- ・ スクリーニング検査の結果、①臨床検査値は除外項目に抵触する検査値なし、②心機能検査、呼吸器機能検査にて異常所見なし、③悪性腫瘍スクリーニング検査にて便潜血陽性が認められたため、下部消化管内視鏡検査を追加で施行し病変等なしを確認。

2013年6月28日、先進医療適応評価委員会にて、スクリーニング検査時の血小板数の軽度減少（2013年6月18日・89000/ μ L）について、再検査および血液腫瘍内科医の診断を提出のうえ、その結果により適応評価を行うことが決議される。

同日、血液再検査実施。血小板：137000/ μ L

2013年6月29日、血液腫瘍内科医師より「再検にて血小板正常。臨床的に問題にならない。白血球数、分画、赤血球数なども正常範囲で血液学的には問題なしと考える」との診断を受ける。

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（ 2.5×10^7 TU/mL・120 μ L・3カ所）

2013年7月3日、投与眼に結膜下出血、結膜腫脹・充血軽度を認める。前眼部ならびに硝子体内の炎症反応は軽度。また、眼底検査にて、丈の高い網膜剥離は認めない。

2013年7月5日、投与眼に対する光干渉断層計（OCT）検査により、外上方と外下方の臨床研究薬投与部に下液の残存を認め、内上方の投与部の下液の消失を認める。

2013年7月8日、Cr（1.10mg/dL）がやや上昇しているが、尿量なども保たれており、経過観察とする。ガスポートは腎機能を考慮し中止。

2013年7月9日、検眼鏡的に上方から外方に網膜剥離を認めるが、臨床研究薬投与の際の孔以外に明らかな網膜裂孔は認めない。外下方の下液残存部網膜に点状出血を数カ所認める。

同日、血液、尿、涙液中のベクターゲノムの陰性を確認のうえ、遺伝子治療室より一般病棟へ転棟。

2013年7月10日、下方の剥離が広がっており、耳側が上方の剥離と繋がっている。下方周辺部に硝子体の牽引が認められる。再手術を含め対応を検討。

2013年7月11日、剥離の明らかな増大はない。

2013年7月12日、剥離の範囲の拡大を認め、被験者に対し網膜剥離手術の説明を行い同意取得。

2013年7月16日、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。

2013年7月17日、術後はやや炎症が強いため、リンデロンとプレドニン眼軟膏、プレドニン10mg内服で消炎し瞳孔管理実施。夕方の診察で炎症が依然強いため、デカドロン点滴4mg投与

2013年7月18日、前眼部炎症が強く、虹彩後癒着が出現したため、デカドロン2mg結

	<p>膜下注射を施行。本日までデカドロン点滴 4mg 投与。ガス下で OCT 施行し、撮影できる範囲に網膜剥離を認めない。</p> <p>2013年7月19日、痛みはほぼ消失。炎症は改善傾向あり。プレドニン 10mg を2日間内服開始。</p> <p>2013年7月20日、硝子体内に炎症がやや強い。炎症に対し、デカドロン 2mg 結膜下注射施行。</p> <p>2013年7月23日、黄斑はまだ見えないが、下方は剥離再発なしを確認。</p> <p>2013年7月26日、ガス残 40%。黄斑透見可能。矯正視力 右) 0.04</p> <p>2013年7月30日、ガス残 20-30%。黄斑透見可能。検眼鏡ならびに OCT 検査にて、網膜剥離の再発なしを確認。矯正視力 右) 0.08 と改善。</p> <p>2013年8月2日、ガスわずかに残るのみ。網膜剥離の再発なしを確認し、本日退院。</p> <p>2013年8月5日、ガス消失。網膜剥離の再発なしを確認。矯正視力 右) 0.08。</p> <p>2013年8月13日、網膜剥離の再発なしを確認。矯正視力 右) 0.08。</p>
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審議が行われた（委員会審議：2013年7月29日、同日報告書発行）。</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、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（症例登録番号 RP-03：網膜剥離手術）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。</p> <p>その結果、臨床研究薬投与2週間後に発生した網膜剥離手術（当該有害事象）については、</p> <ol style="list-style-type: none">(1) 臨床研究薬と有害事象の因果関係については、①生物学的根拠、臨床的な事実からそれを完全に否定できるような証拠が不十分である、②事象が起きた時間軸の前後関係は一致する、の2つの理由より完全には否定できない。(2) 臨床研究実施計画書等の改訂も含め考慮すること。(3) 低用量5症例の急性期観察が完了した時点の委員会において、症例の集積状況を鑑み、研究継続の可否を審議する。 <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、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> <ol style="list-style-type: none">(1) 研究者の報告のとおり硝子体手術後に合併する網膜剥離発生頻度は0.67-4.5%と報告されており、本臨床研究薬投与の手術手技自体に起因する合併症として今回発生した可能性が高い、(2) 本臨床研究薬自体が網膜剥離発生の直接原因である可能性は前臨床研究結果等から限りなく低いと考えられるが、症例の集積をもって患者における因果関係を判断する必要がある、(3) 被験者の眼内の状態が網膜剥離発生を助長した可能性も否定できないため、今後の症例においては投与部位を慎重に選択する、(4) 本重篤な有害事象発生に関して、本臨床研究実施計画書および説明同意書に追加記載し、後者により患者への説明を文書により十分に行ない、承諾を得ることで、臨床研究の継続は可能である。 <p>と結論した。</p> <p>また、本重大事態情報を追記した、遺伝子治療臨床研究 実施計画書 第5版案、遺伝子治療臨床研究 説明同意書 第5版案については、2013年8月20日の開催審議において一部文言の修正が必要と決議し、当該委員会における指摘に対する修正案について書面回議にて確認し、2013年8月29日に決議した。</p> <p>結果、平成25年4月26日付け、当委員会で承認された「遺伝子治療臨床研究 実施計画書」第4版（平成24年4月9日）と「遺伝子治療臨床研究 説明・同意書」第4版（平</p>

	<p>成 25 年 4 月 1 日) から各第 5 版 (平成 25 年 8 月 23 日) への改訂において、臨床研究薬 投与第 3 症例において発生した重大事態に関する安全性情報が適切に反映されていると 判断した。</p> <p>以上より同委員会において、提出された遺伝子治療臨床研究実施計画書 および遺伝子 治療臨床研究 説明・同意書は適切であると判断し、所轄官庁へ提出することを平成 25 年 9 月 2 日付で承認した。</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. 大学等にあっては、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。