

本症例の経過を次に記す。

[経過]

2006年:

8月14日:

右足部の安静時痛、足趾潰瘍に対して、右総大腿一腓骨動脈バイパス術(自家静脈)を施行。

10月30日:

左足部の安静時痛に対して、左大腿一腓骨動脈バイパス術を試みるも、自家静脈として考慮した左大伏在静脈が過小グラフトにて断念。安静時痛は鎮痛剤投与下にて自制下であったため、以後経過観察。

2007年

2月:左第5趾に虚血性潰瘍出現。

3月:安静時痛が増強。

3月30日:

本臨床研究への参加に対する第1回目同意取得。

2007年4月11日:スクリーニング検査における同潰瘍の細菌検査結果は、陽性(MSSA:黄色ブドウ球菌3+)であった。しかし、血液培養検査は陰性かつ全身の炎症性反応も否定的であり、また活動性の炎症性疾患は認めなかった。

4月19日:

九州大学病院先進医療適応評価委員会にて、登録症例番号105の適応は、保留とされた(肝機能ならびに器質化肺炎を伴う閉塞性細気管支炎に関する追加検査、観察結果を同委員会に提示する様にとの指示)。その後、追加検査と経過観察を行い除外項目に抵触しないことが確認され、書面審議にて本症例が適応ありと判断された。

5月7日:

スクリーニング検査における同潰瘍の細菌検査結果は、陽性(MSSA:黄色ブドウ球菌3+)であった。しかし、血液培養検査は陰性かつ全身の炎症性反応も否定的であり、また活動性の炎症性疾患は認めなかった。

5月14日:

本臨床研究への参加に対する第2回目の同意を取得。

さらに、潰瘍・壊疽に関わる感染の危険性に関する十分な説明を行い、同意を得た。

5月15日:

左下肢に臨床研究薬投与(投与量:  $5 \times 10^7$  ciu/60kg、計30箇所)。

5月17日:

左足の疼痛が軽減し、鎮痛剤が不要となる。また以後、50m程度の自立歩行が可能となる。

5月30日(投与後2週間):

九州大学病院を退院。

6月12日(投与後28日、観察1ヶ月目):

投与後28日を経過。安静時痛は間歇的に軽度出現するも、投与前より軽減している。

6月27日(観察1.5ヶ月目):

左第5趾の潰瘍の拡大傾向及び疼痛の増強を確認した。

6月28日:

福岡記念病院にて高圧酸素療法を開始(7月22日終了)。

	<p><b>7月18日（観察2ヶ月目）:</b>                  高圧酸素療法の明確な効果は認められず、左第5趾の潰瘍のさらなる増大及び疼痛の増強を認める。</p> <p>7月23日：                  九州大学病院に再入院。</p> <p>7月25日：                  疼痛コントロールのため、硬膜外ブロックを開始。</p> <p>8月6日：                  血流の改善目的で腰部交感神経節切除を実施。                  しかし潰瘍や自覚症状の改善は認められず。                  以後左第5趾は壊疽化し、潰瘍は第4趾ならびに足背の一部へ波及。</p> <p><b>8月16日（観察3ヶ月目）:</b>                  虚血状況と左第5趾の潰瘍及び疼痛を踏まえ、左総大腿動脈－腓骨動脈バイパス（人工血管＋自家静脈コンポジットグラフト）ならびに、左第4・5趾切断術（第3趾の切断の可能性についても説明）について、本人および家族に説明し同意取得。</p> <p>8月21日：                  左総大腿動脈－腓骨動脈バイパス（人工血管＋自家静脈コンポジットグラフト）ならびに、左第3・4・5趾切断を実施。</p> <p>同日、病院長へ報告の後、厚生労働省、文部科学省へ速報を実施。</p> <p>2007年8月28日に開催された、先進医療適応評価委員会における本被験者の臨床経過に関する詳細な資料は、別添2（九州大学病院先進医療適応評価委員会症例検討会 症例登録番号105 検討資料）として添付する。</p>
<p>その後の対応状況</p>	<p>標準業務手順書に則り、2007年8月21日、左第3・4・5趾切断を実施後、重篤な有害事象として速やかに九州大学病院長、医学研究院等倫理委員会、遺伝子治療臨床研究審査専門委員会、先進医療適応評価委員会、そして所轄官庁（厚生労働省および文部科学省）へ文書にて速報を行った。</p> <p>被験者に関しては、趾切断後一時期発熱や白血球増加などの炎症症状が遷延し、創部感染を認めたため同8月30日に創部のデブリードマンおよび断端形成術を施行。以後抗生剤投与等の処置により全身の炎症反応もほぼ正常化した。切断端は感染のコントロールのため、本報告書作成時点で開放創となっているが、一部表面に壊死組織を認めるも概ね良好な肉芽の形成を認め、現在保存的に入院治療中である。</p> <p>臨床研究薬と本有害事象である左第3・4・5切断との関連性に関しては、標準業務手順書に則り2007年8月28日に先進医療適応評価委員会にて詳細に検討された（別添1，2）。</p> <p>その結果、本症例の経過は臨床研究薬との因果関係は必ずしも否定できないものの、医学的・科学的見地から疾患の自然経過（自然悪化）と考えることが妥当という結論に至り、臨床研究の継続は可と判断された。</p> <p>一方、切断率の高い本疾患の性格上、また本臨床研究が安全性の確認を主眼にした第I・IIa相臨床研究であることを鑑み、今後の臨床研究の経過中に、これまで報告されている本疾患の予後：「観察期間6ヶ月において50%の切断率」を越える切断率が本臨床研究で認められた場合は、被験者に対するより高い安全性の確保の観点から、投与全症例を再度先進医療適応評価委員会で検討することされた（別添1：別紙1）。</p>

先進医療適応評価委員会における以上の検討内容を踏まえ、2007年10月1日付けに遺伝子治療臨床研究審査専門委員会における書面会議にて、本症例の医学的・倫理的検討がなされた。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した。

以上の検討内容と先進医療適応評価委員会ならびに遺伝子治療臨床研究審査専門委員会の判断は、2007年10月15日に開催された医系学部等倫理委員会にて報告され、病院長への報告の後に所轄官庁に報告することとした。

(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。