

遺伝子治療臨床研究に関する 実施施設からの報告について

【九州大学病院】

課題名：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、バージャー病）に対する血管新生遺伝子治療臨床研究

- 重大事態等報告書 P1
- 変更報告書 P6

【筑波大学附属病院】

課題名：同種造血幹細胞移植後の再発白血病に対するヘルペスウイルス・チミジンキナーゼ導入ドナーTリンパ球輸注療法の臨床研究

- 変更報告書 P24

【国立がんセンター】

課題名：ハプロタイプ一致ドナー由来 T 細胞除去造血幹細胞移植後の HSV-TK 遺伝子導入 T リンパ球 “Add-back” 療法

- 変更報告書 P79

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21年11月27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: 092-642-5047 (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
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、パージャーマ病)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




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

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 臨床研究の実施、臨床分野からの研究計画の推進 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
	松本 拓也	九州大学病院・第2外科・助教	
	江頭 健輔	九州大学大学院医学研究院・循環器内科学・准教授	
	米満 吉和	九州大学大学院薬学研究院・客員教授	
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)、郡谷 篤史 (第2外科・医員) (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) (九州大学大学院薬学研究院) 吉田 久美 (客員助教) (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 九州大学大学院医学研究院腫瘍制御学分野・教授	片野 光男 (印)
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>Fontaine III・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	閉塞性動脈硬化症あるいは閉塞性血栓性動脈炎患者〔Fontaine III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。	
重大事態等の発生時期	2009年 6月9日 なお本重大事態については、研究者の確認がなされた2009年9月18日を以て、本重大事態の認知日時とした。	
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>〔経過〕</p> <p>2007年3月30日：本臨床研究への症例登録</p> <p>2007年5月15日：臨床研究薬投与実施。以後安静時疼痛が軽快し、外来フォロー</p> <p>2007年7月末：安静時疼痛の再燃、潰瘍の拡大により再入院</p> <p>2007年8月21日：左第3・4・5趾切断術＋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）を実施</p> <p style="text-align: center;">* 重大事態として所轄官庁へ報告</p> <p>2007年11月16日：臨床研究薬投与後6か月のvisit／調査期間終了。</p> <p>【以後、追跡期間として月1度の外来フォローを実施】</p> <p>2008年12月31日：左下腿腫脹、発赤出現（被験者より聴取）</p> <p>2009年1月5日：福岡東医療センターにてWBC:2,200/μl、CRP:－</p> <p>2009年1月9日：当科にて左下腿潰瘍と診断、抗生剤（セフゾンカプセル）投与開始。</p> <p>2009年1月13日：臀部血腫出現のため、ワーファリンの投与休止</p> <p>2009年1月16日：末梢血より芽球検出。</p> <p style="text-align: center;">下肢発赤は軽快のため、抗生剤投与中止、創洗浄開始</p> <p>2009年1月19日：血液腫瘍内科受診。骨髓穿刺を実施</p> <p style="text-align: center;">3系統より異型を認め、骨髓異形成症候群（RAEB-1疑い）と診断。</p> <p style="text-align: center;">* 重大事態として所轄官庁へ報告</p> <p>（次ページへ続く）</p>	

【以下、今回の重大事態の認知までの経過】

外来)左下肢第2趾根部2か所ピンホール状の潰瘍あり、外来にて創処置を継続。

2009年3月7日：発熱、下肢潰瘍部より排膿あり。抗生剤(ABPC/SBT 3.0g/日×6日間、TEIC 800mg/日×6日間、FOX 3000mg/日×7日間)開始。

以後3月18日まで入院にて抗生剤投与、創処置を継続。

入院期間中、3月11日に血液内科にてフォロー。

MDSに著変無く経過観察とされる。

腫張、発赤ならびに炎症所見の改善を認め、退院、外来にて創処置を継続フォロー。

2009年5月11日：外来受診。原疾患に著変無く、歩行用装具により歩行しやすくなったとの言有り。味覚障害を訴え、耳鼻科受診予定とするも、福岡東医療センター入院中とのことで受診せず。

2009年5月25日：外来受診。「息苦しくてきつい」と訴えあるも、翌日福岡東医療センターにて精査の予定であるとのことであり、経過観察とする。

血液内科受診。データ上著変無く、MDSは経過観察とされる。

2009年9月16日：担当CRCが6～8月の被験者の外来受診が無いことに気付き、家族へ電話連絡。家族より、「6月9日、福岡東医療センターで肺炎により亡くなりました」と情報を得る。

至急東医療センターへ照会するも、担当医休暇中のため診療情報を得られず、当該被験者死亡の確認が取れず。

担当医が出勤する18日に直接面談の上、死因他診療情報の提供を受けることとした。

2009年9月18日：米満吉和特任教授(当時：臨床研究分担研究者)ならびに内山麻希子(九大病院高度先端医療センター特任助教)が福岡東医療センター担当医である田尾義昭医師(呼吸器内科)と面談。

被験者の死因は「間質性肺炎の急性増悪」による呼吸不全であることを確認し、診療情報(カルテの一部コピー、CT、胸部XPの複製画像)の提供を受けた。

なお、剖検は行われなかったとの旨。

重大事態について、研究者の確認がなされた9月18日を以て、本重大事態の認知日時とした。

* 重大事態として、第一報(速報)を所轄官庁へファックスにて送付

その後の対応状況

標準業務手順書に則り、有害事象発生の認知より2週間以内に、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(開催日2009年9月24日)。

本委員会では、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(症例登録番号105:被験者の死亡)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)今回の重大事態の認知が遅れた原因の分析とその対応策について、先進医療適応評価委員会にて詳細に検討された。

その結果、

(1)本被験者の死因は、併存疾患である間質性肺炎の急性増悪であろうとする福岡東医療センターの担当医ならびに研究者の判断は妥当であり、またその過程で臨床研究薬の投与が何らかの影響を与えた可能性は否定できないものの、直接的な影響を与えた可

能性を積極的に示唆する所見は少ないという結論に至り、結果として臨床研究の継続は可と判断された。

また、

(2) 本重大事態の認知までに死亡後3ヶ月経過してしまったこと、またその結果、貴重な症例の剖検がなされず、結果として死因の特定ができなかったことは、本臨床研究のフォローアップについて即刻体制を整備すべきであるとされ、1) 担当医あるいは担当臨床研究コーディネータによる月一度の来院確認ならびに被験者および家族への他医療機関受診時における実施施設への連絡の徹底、および、2) 同意説明文書追補(本臨床研究において発生した「重大事態(投与後に死亡された患者さんの件)」に関するご説明)による本有害事象の発生に関する被験者全員への周知する旨、総括責任者へ指示された。

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、2009年11月18日付で開催された遺伝子治療臨床研究倫理審査委員会にて、本重大事態の医学的・倫理的検討が行われた。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、概ね妥当であると結論した。

なお同委員会においては、1) 同意説明文書追補について、一部平易な文言へ修正し、さらに最新の学術情報(従来カリニ原虫と呼ばれていた病原体は、最近の遺伝子解析により真菌の一種に分類されていること)を反映すること、2) 他医療機関受診時における実施施設への連絡先として、連絡先担当者を明記すること、3) 被験者のフォローアップをより確実に実施するために、他医療機関受診時に提示するための「遺伝子治療臨床研究被験者カード(仮称)」を作成すべき、との意見が出された。

遺伝子治療臨床研究倫理審査委員会は、研究者より提出された同意説明文書追補修正案を書面にて確認後、これを了承とした。また同時に研究者より「遺伝子治療臨床研究被験者カード(仮称)」原案が提出されたが、今後同委員会にて詳細を検討・修正の後、所定の手続きの後に早期に発行することとされた。

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。

以上

(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。