

ヒト幹細胞臨床研究に関する実施施設からの報告について

【報告書】

○先端医療振興財団 先端医療センター


2件

慢性重症下肢虚血患者に対するG-CSF動員自家末梢血単核球移植による
下肢血管再生治療

ヒト幹細胞臨床研究重大事態等報告書


平成 23 年 11 月 30 日

厚生労働大臣 殿

研究機関	所在地	神戸市中央区港島南町 2-2
	名称	(財) 先端医療振興財団 先端医療センター
	研究機関の長 役職名・氏名	センター長 鍋島 陽 

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
慢性重症下肢虚血患者に対する G-CSF 動員自家末梢血単核球移植 による下肢血管再生治療	先端医療センター病院 診療部再生治療ユニット長 兼 血管再生科部長 川本 篤彦 

ヒト幹細胞臨床研究 重大な事態報告書

平成23年11月30日

厚生労働大臣 殿

研究機関の長

職名・氏名 先端医療センター長 鍋島 陽一



研究責任者

所属 先端医療センター病院

職名・氏名 診療部再生治療ユニット長 兼 血管再生科部長 川本 篤彦



臨床研究の名称	慢性重症下肢虚血患者に対するG-CSF動員自家末梢血単核球移植による下肢血管再生治療		
被験者識別コード	※ IBRI-GM-5	年齢	※ 72歳
性別	※ 男() 女()	診療区分	※ (入院) ・ 外来

※ 臨床研究計画そのものと関連する場合は記載不要

重大な事態と判断した理由	<input checked="" type="checkbox"/> 死亡 <input type="checkbox"/> 死亡につながるおそれがある <input type="checkbox"/> 入院または入院期間の延長 <input type="checkbox"/> 障害 <input type="checkbox"/> 障害につながるおそれがある <input type="checkbox"/> 後世代における先天性の疾病又は異常 <input type="checkbox"/> 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 <input type="checkbox"/> その他()
--------------	---

重大な事態の概要	
年月日	状況・症状・処置・場所などの具体的な経過や、関連する治療歴・検査データ等
2011年7月中～下旬	全身倦怠感、食思不振を自覚していたが、放置していた。
2011年8月16日	意識混濁が出現し、自宅近くの救急病院へ搬送された。急性腎不全(BUN 165, Cr 7.43, K 8.2)を指摘され、緊急透析を要すると判断されたため、同日、他院(総合病院)へ搬送された。入院時Hb 9.8, WBC 16380, Plt 23.6万, CRP 14.3。膀胱が緊満状態であり、尿道カテーテル挿入により膿尿を認めたことから尿閉に起因する尿路感染症による敗血症(動脈血よりKlebsiella pneumoniaeが検出)および急性腎不全と診断され、緊急透析と抗生剤投与が行われた。
2011年8月18日	自尿が得られ、WBC 12490, CRP 13.3, BUN 99, Cr 4.46, K 5.0と軽度改善傾向を示した。
2011年8月19日	ショック状態に陥り、同時に、新鮮血の大量の吐下血を認めた。この際、Hb 7.5, Plt 10.8万と著明に低下。出血性ショックと診断され、輸血を行うも反応せず、心肺停止に至り、蘇生を行うも回復せず、19:46死亡が確認された。
2011年8月22日	9:57患者の夫より電話で研究担当医師に患者本人が死亡したとの連絡があった。同日午後、入院先の病院へ研究担当医師が出向いて、主治医から直接、当患者の臨床経過について説明を受けた。
倫理審査委員会(研究機関内)の意見	本臨床試験の継続を承認する(研究責任者及び独立データモニタリング委員会の判断/方針に問題はないと判断する)。(注)独立データモニタリング委員会からの提言は下記の通り。 1) 本有害事象と試験治療との因果関係はないと考えられる。 2) 本臨床試験を継続し、各症例の経過を慎重に観察するべきである。
原因の分析	消化管出血による出血性ショックが死因であるとの死亡時の主治医からの診断に医学上の矛盾はない。消化管出血の原因については、臨床経過および血小板数23.6→10.8万と低下していることから、敗血症による播種性血管内凝固症候群の可能性はある。単核球移植に関連して上記の有害事象が発症したとする過去の報告はない。また、本症例では試験治療後1ヶ月まで経過良好であることが確認されており、治療後2カ月以上経過して病状が急変しているという経過も考慮すると、今回の臨床試験との関連性はないと判断している。ただし、ショック状態であったため、内視鏡が施行不可能の状態であったため出血源は未確認であり、また、遺族の同意が得られず剖検も施行できなかったため、上記以上の詳細は不明である。
研究機関長の指示	<input type="checkbox"/> 臨床研究を中止を命じた <input type="checkbox"/> 臨床研究の休止を命じた <input type="checkbox"/> その他の必要な措置を講じた ()

備考1 各用紙の大きさは、日本工業規格A4とすること。

備考2 本様式中に書ききれない場合は、適宜別紙を使用し、本様式に「別紙○参照」と記載すること。

添付書類(添付した書類にチェックを入れること)

- 実施計画書の写し
- 研究責任者から研究機関の長への報告書の写し(様式自由)
- 研究機関の長から研究機関における倫理審査委員会への諮問の写し(様式自由)
- 研究機関における倫理審査委員会から研究機関の長への意見の写し(様式自由)
- インフォームド・コンセントにおける説明文書及び同意文書様式(様式自由)
- その他(資料内容:重大な事態報告書 別紙(詳細報告))

ヒト幹細胞臨床研究 重大な事態報告書 別紙(詳細報告)

臨床研究の名称	慢性重症下肢虚血患者に対するG-CSF動員自家末梢血単核球移植による下肢血管再生治療		
被験者識別コード	IBRI-GM-5	登録番号	GM-4
性別	男 ⁴ 女	年齢	72歳
傷病名	閉塞性動脈硬化症(右第5足趾潰瘍、左下腿切断後)		
合併症	脳梗塞後遺症(左不全麻痺、呂律障害) 糖尿病(糖尿病性腎症) 高血圧 高脂血症 右足部・爪部白癬		
既往症	30歳時 髄膜炎 60歳時 脳梗塞 61歳時 左下腿(膝下)切断		
現病歴	閉塞性動脈硬化症、糖尿病、高血圧等のため、近医に通院中であったが、2011年2月に転倒し、右踵部の疼痛を主訴に同院皮膚科を受診した。同科で右第5足趾の潰瘍病変を指摘され、下肢生理学的検査・造影CT検査で閉塞性動脈硬化症による慢性重症下肢虚血と診断された。2011年4月7日、某大学付属病院放射線科に紹介され入院した。4月12日の下肢血管造影検査で、右浅大腿動脈は口径不整で膝上部で途絶、下腿3分枝は腓骨動脈が深大腿動脈からの側副血行路により描出されるが、前・後脛骨動脈は描出されなかった。4月19日に右浅大腿動脈閉塞に対する血管内治療を試みられたが、ガイドワイヤーの通過困難により断念。外科的バイパス手術も適応外と判断され、以降、フットケアおよび血管拡張剤の点滴を行ったが、潰瘍病変の治癒は遷延した。下肢血管再生治療の適応について検討するため、2011年5月9日当センターを紹介され受診した。		
経 過			
2011年5月9日	臨床試験「慢性重症下肢虚血患者に対するG-CSF動員自家末梢血単核球移植による下肢血管再生治療」への参加に文書で同意した。		
2011年5月25日	症例検討会で同臨床試験への参加について適格と判断された。		
2011年5月27日	当センターに入院。同臨床試験への参加登録を行った。		
2011年5月29日～6月1日	G-CSF製剤(フィルグラスチム)皮下注(5 μ g/kg/日、4日間)		
2011年6月1日	アフレスシス施行(処理血液量5L、採取単核球数 8×10^9 個) 全身麻酔下にて、右下肢74カ所(大腿部30カ所、腓腹部30カ所、足背部4カ所、趾間部4カ所、足底部6カ所)の筋肉内へ計 6.4×10^9 個の単核球を移植。		
2011年6月2日～6月13日	単核球移植後、特記する合併症なく経過し、右第5足趾潰瘍は縮小傾向を認め、同部の疼痛も軽減した。 (注)当センター入院5カ月前より、左下肢義足の不具合のため、ほとんど義足を装着せず過ごしていた。このため、当センター入院後、すぐに義足を新調した。単核球移植後、下肢疼痛が軽減したところで新しい義足を装着して、歩行を試みたが、長期間装着していなかったために筋力が低下しており、再度、歩行リハビリテーションが必要な状況であることが判明した。したがって自宅への退院は困難であり、患者本人と夫に相談の上、これまでのかかりつけであること、自宅近所であるという理由から、近医にリハビリテーション目的で転院できるよう手配した。		
2011年6月14日	近医へ転院。		
2011年7月4日	単核球移植後4週目のため当センターを定期受診(まだ、近医に入院中)。右第5足趾の潰瘍は消失していた。全身状態も良好であり、眼底検査でも異常所見なし。血液学的検査、血液生化学検査では、Hb 10.9, WBC 4590, CRP 0.1, Cr 1.8, Hb A1c 4.9等であり、著変を認めなかった。		
2011年7月12日	歩行リハビリテーションを終了し、訪問看護・訪問リハビリを導入され、近医を退院。一般の内科診療は、同院へ定期通院の予定とした。		

2011年7月19日	2011年7月15日に意識低下のため、某病院(脳神経外科)へ救急搬送され、結果は低血糖発作であったと、家人(夫)から電話連絡を受けた。同院で、血糖降下薬(メトグルコ)の内服中止を指示され、帰宅されたとのこと。食思不振もあるとのことで、処方変更の検討が必要である旨を伝え、指示を仰ぐため、早めにかかりつけの近医を受診するように伝えた。
2011年7月29日	夫より、2011年8月1日予定の当センター外来受診が難しいとの電話連絡を受けた。理由を質問すると、最近、全身倦怠感が強く、ベッド上で起き上がるのが困難であるとのことであった。当センターあるいは研究協力機関の総合病院への受診を勧めたが、遠方であるとの理由で、受診を拒否した。また、症状が重いのなら、救急要請するように伝えたが、それほど事態ではないとの回答であった。それなら、訪問看護師を介して、近医へ急ぎ受診するように伝えたところ、そのようにするとの返事があった。当センターへの再診については、いつでも連絡していただければ予約を取る旨を伝え、了解された。
2011年8月15日	2011年7月29日以降、当センターへ再診予約等の連絡がなかったため、試験分担医師から患者自宅へ電話連絡した。夫によると、患者本人が近医への受診を拒否するため受診できていないが、状態は7月29日から著変ないとのこと。しかし、今日(2011年8月15日)、訪問看護師を通じて、近医へ受診手続きを行うことにしているとの返答があった。
(注)以下、2011年8月16日～19日の経過は入院先の総合病院主治医から聴取	
2011年8月16日	意識混濁が出現し、自宅より某救急病院へ搬送された。急性腎不全(BUN 165, Cr 7.43, K 8.2)を指摘され、緊急透析を要すると判断されたため、同日、他院(総合病院)へ搬送された。入院時Hb 9.8, WBC 16380, Plt 23.6万, CRP 14.3。膀胱が緊満状態であり、尿道カテーテル挿入により膿尿を認めたことから尿閉に起因する尿路感染症による敗血症(動脈血よりKlebsiella pneumoniaeを検出)および急性腎不全と診断され、緊急透析と抗生剤投与が行われた。
2011年8月18日	自尿が得られ、WBC 12490, CRP 13.3, BUN 99, Cr 4.46, K 5.0と軽度改善傾向を示した。
2011年8月19日	ショック状態に陥り、同時に、新鮮血の大量の吐下血を認めた。この際、Hb 7.5, Plt 10.8万と著明に低下。出血性ショックと診断され、輸血を行うも反応せず、心肺停止に至り、蘇生を行うも回復せず、19:46 死亡を確認した。死因は(1)出血性ショック (2)敗血症と主治医から診断された。剖検は、遺族からの同意が得られなかったため、施行されていない。
2011年8月22日	9:57AMに夫より当センターに電話連絡があり、2011年8月19日に患者が死亡したとの報告を受けた。同日午後、詳細を確認するため、研究分担医師が他院(総合病院)へ赴き、腎臓内科主治医と直接面会し、入院経過の詳細を聴取した。
2011年8月23日	研究責任者が重大な事態と判断し、「重篤な有害事象に関する報告書(第1報)」を当センター長および病院長へ提出。
2011年8月25日	「ヒト幹細胞臨床研究 重大な事態報告書」(第1報)を厚生労働大臣へ提出。
2011年9月8日	独立データモニタリング委員会から、下記の研究責任者の医学的判断に問題はないとの提言を受けた。 1) 本有害事象と試験治療との関連はない。 2) 本臨床試験は既に全症例への治療を終えており、現時点で試験を中止することなく、各症例の経過を慎重に観察するべきである。
2011年9月16日	再生医療審査委員会(施設内倫理委員会)から、迅速審査により本研究の継続実施が承認された。
2011年10月18日	「ヒト幹細胞臨床研究 重大な事態報告書」(第2報)を厚生労働大臣へ提出。
2011年11月16日	再生医療審査委員会(施設内倫理委員会)が開催され、本研究の継続実施が承認された。
2011年11月30日	「ヒト幹細胞臨床研究 重大な事態報告書」(最終報)を厚生労働大臣へ提出。

ヒト幹細胞臨床研究 重大な事態報告書

平成23年11月30日

厚生労働大臣 殿

研究機関の長

職名・氏名 先端医療センター長 鍋島 陽一

研究責任者

所属 先端医療センター病院

職名・氏名 診療部再生治療ユニット長 兼 血管再生科部長 川本 篤彦



臨床研究の名称	慢性重症下肢虚血患者に対するG-CSF動員自家末梢血単核球移植による下肢血管再生治療		
被験者識別コード	※ IBRI-GM-2	年齢	※ 48歳
性別	※ <input checked="" type="radio"/> 男 <input type="radio"/> 女	診療区分	※ <input checked="" type="radio"/> 入院 <input type="radio"/> 外来

※ 臨床研究計画そのものと関連する場合は記載不要

重大な事態と判断した理由	<input type="checkbox"/> 死亡 <input type="checkbox"/> 死亡につながるおそれがある <input checked="" type="checkbox"/> 入院または入院期間の延長 <input type="checkbox"/> 障害 <input type="checkbox"/> 障害につながるおそれがある <input type="checkbox"/> 後世代における先天性の疾病又は異常 <input type="checkbox"/> 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 <input type="checkbox"/> その他()
--------------	---

重大な事態の概要	
年月日	状況・症状・処置・場所などの具体的な経過や、関連する治療歴・検査データ等
2011年3月3日	バージャー病による慢性重症下肢虚血に伴う左第1、3足趾壊疽(Rutherford分類5群)のため、某市民病院より紹介受診。この時から左第2足趾に高度のチアノーゼおよび表皮剥離を認めていた。
2011年3月28日	G-CSF動員自家末梢血単核球移植および左第1、3足趾小切断術施行。
2011年4月4日	移植前より高度チアノーゼと表皮剥離を認めていた左第2足趾に2011年4月4日(単核球移植後6日目)にびらんを認めた。以降、同病変に対して研究協力機関(総合病院)皮膚科外来および当科にて処置を行ってきたが、
2011年8月	次第にびらんから潰瘍、壊疽へと増悪傾向を示した。
2011年9月12日	研究協力機関(総合病院)皮膚科に入院。
2011年9月15日	左第2足趾壊疽により、研究協力機関(総合病院)皮膚科にて左第2足趾小切断術が施行された。
倫理審査委員会(研究機関内)の意見	本臨床試験の継続を承認する(研究責任者及び独立データモニタリング委員会の判断/方針に問題はないと判断する)。(注)独立データモニタリング委員会からの提言は下記の通り。 1) 本有害事象と試験治療との因果関係はないと考えられる。 2) 本臨床試験を継続し、各症例の経過を慎重に観察するべきである。
原因の分析	左第2足趾は血管再生療法前から潰瘍・壊疽は認めないものの、高度チアノーゼと表皮剥離を認めていた。血管造影検査上、左浅大腿動脈レベルで閉塞、それより末梢は乏しい側副血行路のみで栄養されている状態に加え、すでに壊疽に至っていた左第1、3足趾の間に解剖学的に位置するため、第2足趾は治療前からすでに重度の虚血状態にあり、それを基盤に創傷が増悪したものと考えられる(なお、小切断後の左第1、3足趾の創傷治癒も遅延しており、本例での血管再生治療後の虚血改善所見は乏しい)。以上から、本臨床試験との関連は否定的と判断した。
研究機関長の指示	<input type="checkbox"/> 臨床研究を中止を命じた <input type="checkbox"/> 臨床研究の休止を命じた <input type="checkbox"/> その他の必要な措置を講じた ()

備考1 各用紙の大きさは、日本工業規格A4とすること。

備考2 本様式中に書ききれない場合は、適宜別紙を使用し、本様式に「別紙〇参照」と記載すること。

添付書類(添付した書類にチェックを入れること)

- 実施計画書の写し
- 研究責任者から研究機関の長への報告書の写し(様式自由)
- 研究機関の長から研究機関における倫理審査委員会への諮問の写し(様式自由)
- 研究機関における倫理審査委員会から研究機関の長への意見の写し(様式自由)
- インフォームド・コンセントにおける説明文書及び同意文書様式(様式自由)
- その他