

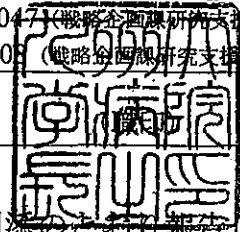
別紙様式第5

遺伝子治療臨床研究重大事態等報告書

平成 25 年 2 月 26 日

厚生労働大臣 殿

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: 092-642-5008 (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、バージャー病) 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（現在終了後観察期間中）

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進、安全性情報収集の指揮監督
	江頭 健輔	九州大学大学院医学研究院・循環器内科学循環器病先端医療開発学講座・教授	
	米満 吉和	九州大学大学院薬学研究院・教授	
	松本 拓也	九州大学病院・第2外科・助教	
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・助手）、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）、 久良木 亮一（消化器・総合外科学、大学院生）、吉田 久美（薬学研究院・客員助教）、 原田 結（薬学研究院・特別研究生）、斉藤 智（薬学研究院・特別研究生） (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 九州大学生体防御医学研究所 ゲノム機能制御学部門ゲノム病態額分野・教授	谷 憲三郎 
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>FontaineⅢ・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 [FontaineⅢ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	<p>重大事態の概略（1）：心筋梗塞、発生時期：2012年12月12日 （認知日：2012年12月17日）（臨床研究薬投与 約2年10ヶ月後）</p> <p>重大事態の概略（2）：胆道系感染症（疑）、発生時期：2013年1月10日 （臨床研究薬投与 約2年11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>【既往歴・特に心血管系】</p> <p>1998年頃：高血圧・狭心症（LAD#6：75%：心筋シンチで虚血所見なし） 2008年8月：右下肢ASOのため右総大動脈-膝上膝窩動脈バイパス術施行。 2009年11月13日、右下肢痛再発あり。当院第二外科再入院。再手術の可能性考慮され施行した心筋シンチにて、心尖部を中心に広範囲の血流低下を認め、心カテ施行。前回同様、LAD#6の75%の狭窄は著変なし。 2009年10月：出張先で右下肢痛出現。PTA施行。 2009年12月3日：右大腿-膝上膝窩動脈バイパス術（右大伏在静脈グラフト）施行。 12/10座位で40分いたところ、右下肢疼痛出現。ドップラーでグラフト内の拍動確認できず。 2009年12月15日：右大腿-膝上膝窩動脈バイパス術（左大伏在静脈グラフト）施行。 2009年12月18日：前胸部痛出現。心電図上ST上昇あり。UAPと診断。内服薬を変更し様子観察となる。 2009年12月28日；右足部の冷感・チアノーゼあり、ドップラーで拍動聴取も弱い。CT上グラフト閉塞確認。 以後、グラフト閉塞あるが手術困難なため、遺伝子治療臨床研究の適応評価を開始した。 臨床研究登録時の罹患肢の病期：Fontaine分類Ⅲ度、Rutherford分類Ⅱ度-4群。</p> <p>【経過】</p> <p>2010年2月5日：本臨床研究への症例登録（症例登録番号：405） 異型狭心症の既往があり、スクリーニング検査として心筋シンチでの「前壁-中隔の血流低下」を認めるが、心電図・心エコー検査では異常所見は認めず、心機能は良好であると</p>	

された。異型狭心症に対しては、治療時に内服あるいはニトロールあるいはシグマート等の点滴で対応することを示唆された。

2010年2月23日 臨床研究薬投与実施（右肢：ステージ4： 5×10^9 ciu/60kg）。投与後も安静時疼痛は持続

2010年8月23日 臨床研究薬投与後6カ月のvisit/観察期間終了。

観察期間6カ月の間に重篤な有害事象発生は認めず、また、原疾患に関する通常考えられない悪化も認めていない。

以後、九州大学病院 第二外科にて投与後12ヶ月の2011年2月23日まで外来フォロー。以降は、九州大学病院・臨床研究コーディネーターより、本人へ対する聞き取りにて追跡調査を実施。特段指摘すべき有害事象の発生は認めていない。

<2012年12月12日発生の重大事態（急性心筋梗塞）：経過の概略>

2012年12月12日21時頃：パチンコの最中に胸部圧迫感が出現。安静にしていたが症状悪化。顔面蒼白感、冷感出現したため救急車を要請。当院救急外来へ搬送となる。心カテにて、RCA#1-100%狭窄あり。（以前より指摘のあったLAD#6-75%著変なし）t-PA計120万単位、ステント留置し一旦血栓消失するが、再度血栓出現認め胸部症状出現・心電図変化あり。IABP留置する。その後症状改善しCCUへ入室。

2012年12月14日：心機能保持されたおりIABP抜去し、引き続きPCI施行。ステント内に血栓を認めるもAHA50%狭窄であり、経過観察の方針となる。

2012年12月17日：本人より、外来窓口へTELあり。当院に入院中であると知る。遺伝子治療臨床研究実施計画書に定義される重大事態に相当することを確認した。その後、分担研究者医師より被験者への処置と病状について確認を実施し、速報として所管官庁へ報告した。

2012年12月26日：先進医療適応評価委員会にて、本症例の検討（15日以内）を実施。

以後、経過良好のため、

2012年12月28日：当院退院。

尚、血液検査上血栓性素因として明らかなものは認めなかった。

その後症状等なく経過。

2013年1月7日：

16:30頃より自宅にて食後に胸部～心窩部、腹部の不快感が出現し、救急車要請。救急要請後に排便あり。点滴処置などで経過中に症状軽快。胸部症状消失時や前回PCI後と比較して著変なし。

心電図、エコーからもACSの可能性は否定的。腹部ガスあり、上行結腸に便塊あり。総胆管拡張なし、胆泥を認めるも、明らかな結石や腫大を認めず。腹部症状に関してアプローチし、プルゼニド処方され当日帰宅した。

その後症状はなかったものの、本人の希望にて

2013年1月10日：近医受診。

検査データにて胆管系酵素の上昇と右季肋部痛あり。胆石症と診断され、同日入院。絶食にて加療。スルペラゾン点滴開始。

抗生剤開始前、開始後の臨床データの推移を以下に示す。

	WBC /μl	AST U/L	ALT U/L	LDH U/L	ALP U/L	T-Bil mg/dL	CRP mg/dL	
2012/12/28	9540 H	20	30	177	220	0.4	-	九大退院時
2013/1/7	11010 H	44 H	27	188	227	0.5	0.02	九大 ER受診時
2013/1/10	7600	81 H	202 H	151	411 H	0.5	0.89 H	近医入院時
2013/1/12	5100	31	99 H	131	323	0.5	0.18	入院中
2013/1/15	5800	30	63 H	141	275	0.4	0.04	入院中

2013年1月13日：経口摂取再開。

2013年1月16日：同院退院。

ウルソ内服にて、外来にて経過観察中。

2013年1月28日（臨床研究薬投与後約2年11ヶ月）：

臨床研究コーディネーター（CRC）が追跡調査にて本人へ電話連絡したところ、上記の経過を確認。

同日、速やかに分担研究医師より、同院へ臨床経過を照会。被験者の病状・経過を確認し、遺伝子治療臨床研究実施計画書に定義される重大事態「重篤の定義：（3）入院または入院期間の延長が必要とされる事象」に相当する事を確認した。

2013年1月31日：遺伝子治療臨床研究倫理審査委員会にて、本症例の検討（重大事態（1）心筋梗塞に加え、重大事態（2）胆道系感染症疑）を実施。

なお現時点において、遺伝子治療対象疾患に関して、増悪等の所見は認められていない。

その後の対応状況

標準業務手順書に則り、有害事象（1）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症例のレビューが行われた。

2012年12月26日：先進医療適応評価委員会

「本症例における限局性の冠動脈硬化病変が経時的に進展したことが想定されることから、臨床研究薬の投与が何らかの影響を与えた可能性を否定することは、現時点で難しいと考えられた。なお本症例は今回の重大事態による搬送時にHbA1c=10.1、空腹時血糖228-331 mg/dLと、血糖コントロールが不良であり、冠動脈危険因子の存在が影響した可能性も否定できない。

冠動脈硬化は閉塞性動脈硬化症には頻発すること、また患者の予後に与える影響が高い合併病態であることから、臨床研究薬が冠動脈硬化の進行に与える影響については、今後も症例を重ねた上での注意深いフォローが必要と考えられた。」と結論。

議事録と共に、当該委員会の見解を2013年1月31日の遺伝子治療臨床研究倫理審査委員会に報告することとされた。

2013年1月31日：遺伝子治療臨床研究倫理審査委員会

標準業務手順書に則り、有害事象（1）について、先進医療適応評価委員会の審議内容の妥当性、ならびに直近に発生した有害事象（2）について、先進医療適応評価委員会でのレビューを待たず議論が行われた。

その結果、有害事象（1）においては、研究者の見解ならびに先進医療適応評価委員会における議論は概ね妥当であると結論された。

また有害事象（2）については、速報時の近医での診断名「胆石症」についての明確な医学的所見が無く、また臨床経過から細菌性の胆道感染症が疑われることから、最終報告

	<p>時の診断名は「胆道感染症疑」とすることとされた。また臨床研究薬との因果関係を積極的に示唆する所見は無いとする研究者の考察は妥当とされた。</p> <p>なお、</p> <p>1) 両有害事象とも、九州大学病院にて加療をされていたにも関わらず、研究者の認知までに数日を要しており、フォロー体制について改善すべきとの意見が出た。現在、被験者全員に本臨床研究被験者であること、受診時に研究者および臨床試験コーディネータへ連絡する旨のカードを携帯して頂いているが、活用が不十分であるとされた。改善策として、2013年1月より病院電子カルテシステムの全面刷新に伴い、少なくともいずれの診療科を受診した場合でも、本臨床研究参加者であることを主治医に知らせることが可能となったため、本臨床研究においてはこれを運用することとした。</p> <p>2) 遠隔期の重篤な有害事象に対し、臨床研究薬が残存していないことを念のため確認すべきとの意見が出された。従って、今後近い時期に被験者の全血を採取し、全血中のゲノムコピー数を確認し、後日報告書を委員会へ報告することとされた。</p> <p>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。</p> <p style="text-align: right;">以上</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。

