

遺伝子治療臨床研究重大事態等報告書

平成 25 年 6 月 21 日

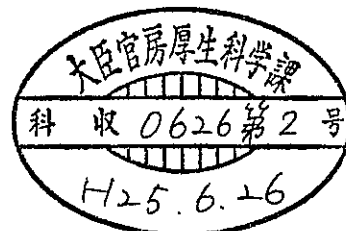
厚生労働大臣 殿

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: 092-642-5082 (戦略企画研究支援係)) (FAX 番号: 092-642-5008 (戦略企画研究支援係))
	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、パージャー 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（現在研究後観察期間中）

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 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研究開発学講座・教授 九州大学大学院薬学研究院・教授 九州大学病院・第2外科・講師	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推進、安全性情報収集の指揮監督
	江頭 健輔		
	米満 吉和		
	松本 拓也		
	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） (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・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	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。 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。 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。	
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	発生時期：2013 年 3 月 31 日（認知日：2013 年 4 月 3 日） 重大事態の概略：細菌性肺炎後に発症したうっ血性心不全による死亡（臨床研究薬投与約 4 年 8 ヶ月後）	
重大事態等の内容及びその原因	本症例の経過を以下に記す。 【対象疾患に関する病歴】 2002 年 8 月に両下肢慢性閉塞性動脈硬化症と診断。薬物治療による改善見られず。 2002 年 10 月 28 日、右第 3、5 趾切断。 2003 年 5 月 8 日、右大腿 - 膝窩動脈バイパス術施行。その後、同バイパスは閉塞し、右下腿のチアノーゼおよび軽度安静時痛を伴う。 2008 年 4 月 9 日、血管造影所見では、右浅大腿動脈は分節上に狭窄しており、遠位部で閉塞していた。側副血行路にて右膝窩動脈が描出された。右膝窩動脈は膝関節レベルで完全に閉塞しており、下腿三分枝は描出されなかった。右足底動脈がかろうじて描出された。右下肢については適切な吻合可能部位がないことから血行再建術は不能であることから、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。 なお、脳梗塞後遺症としての軽い左不全麻痺があり、歩行機能評価は不能であった。 【経過】 2008 年 5 月 26 日 第 1 回目同意取得し、本臨床研究への症例登録（症例登録番号：303） 次の各点についてさらなる精査が必要と判断したため、各専門医による精査を実施した。 (1) 耳下腺腫瘍：同腫瘍は良性腫瘍であり、除外基準には抵触しない。 (2) 胃潰瘍癒痕；生検を実施し、悪性組織無く除外基準には抵触しない。 (3) 脳梗塞後遺症；発症は 1998 年であり、除外基準には抵触しない。 (4) 同意能力；精神科神経科専門医の指示に従い、改めてキーパーソン同席の下に再度のインフォームドコンセントを実施し承諾を得た。脳波検査でも特記すべき異常は認めなかった。 2008 年 7 月 2 日 先進医療適応評価委員会にて適応症例と判断される。 2008 年 7 月 5 日 第 2 回目の同意取得。 2008 年 7 月 8 日 臨床研究薬投与実施（右肢：ステージ 3：0.87 x 10⁹ciu (1.0 x 10⁹ciu/60kg)）。投与後には安静時疼痛は消失。Fontaine 分類Ⅱ度、Rutherford 分類Ⅰ度 3 群	

まで改善が認められた。

2009年1月15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2009年7月16日まで外来フォロー。以降は、介護施設に入所のため、九州大学病院・臨床研究コーディネーターより、家族もしくは介護施設職員に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なかった。

【前回の重大事態「脳梗塞」の経過】

2011年12月26日（臨床研究薬投与後約3年5ヶ月）

遺伝子治療臨床研究実施計画書に定義される重大事態（脳梗塞の発生および入院加療）に相当することを確認した。

2011年12月27日 当局への第一報が報告された。

先進医療適応評価委員会、および遺伝子治療臨床研究倫理審査委員会にて、脳梗塞（当該有害事象）については、当該疾患・有害事象と臨床研究薬投与の直接的な因果関係を示唆する積極的な所見に乏しく、従って動脈硬化の自然経過による発症であろうとする研究者の見解は妥当であると判断された。

2012年3月その後疾患の憎悪等見られず経過し退院。現在老健施設に入所中であった。以降は、九州大学病院・臨床研究コーディネーターより、老健施設職員によ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。原疾患に関する通常考えられない悪化も認めていない。

【今回の重大事態「心不全（AVブロック）」（第一報）から「心不全による死亡」（第二報）に至る経過】

（1）臨床研究薬投与前後の当該臓器機能の所見

2008年5月27日 スクリーニング時12誘導心電図にて完全右脚ブロックを認め、心エコー検査にて軽度の大動脈弁狭窄を認めるもジピリダモール負荷心筋シンチでの異常所見無し。

2008年6月2日 胸部CTにて左肺中葉・舌区に無気肺、慢性気管支炎を認めた。胸部X線では異常無し。

2009年1月15日 臨床研究薬投与後6カ月のvisit/観察期間終了までの期間に上記心機能と肺機能の悪化は認めていない。

以後、九州大学病院 第二外科にて投与後12ヶ月の2009年7月16日まで外来フォローを実施し、心機能と肺機能の特段指摘すべき異常は認めていない。以降は、介護施設に入所のため、心機能・肺機能のフォロー詳細は不明であるが、九州大学病院・臨床研究コーディネーターより、老健施設職員による聞き取りにて毎月追跡調査を実施した結果、特段指摘すべき異常は認めていない。

（2）当該重大事態に係わる経過。

2013年3月4日 肺炎のため介護施設より唐津第一病院に入院。

2013年3月27日（臨床研究薬投与後約4年8ヶ月後）

九州大学病院・担当臨床研究コーディネーター（CRC）が追跡調査のため介護施設職員に電話連絡したところ、入院中であることを確認。分担研究医師より、唐津第一病院の担当医師へ照会。被験者への処置と病状・経過を聴取し、肺炎は抗生剤投与で治癒したものの、経過中にAVブロックに起因すると考えられる心不全を併発。現在はやや軽快するも、心不全の様子観察のため入院継続中であることを確認した。

2013年3月29日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。 2013年3月30日「心不全（AVブロック）・肺炎」の重大事態として、遺伝子治療臨床研究重大事態報告書を当局へ第一報として報告。なお、AVブロックに対するペースメーカー挿入の可能性について主治医より提案されるも、ご家族は積極的では無くこのまま様子を見たい、との旨。 2013年3月31日 心不全の悪化のため被験者死亡。 2013年4月3日 分担医師より唐津第一病院の担当医師へ被験者の病状確認の電話を入れた際に、被験者の死亡を確認。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、第二報として報告した。 なお、死亡の直前まで遺伝子治療対象疾患に関して、増悪等の特段の所見は認められていないとの旨。
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。 2013年4月17日：先進医療適応評価委員会 本症例における当初の診断「喘息を伴う肺炎」について、経過中に心不全を合併していることから、心不全に起因する「心臓喘息」であった可能性も考えられ、「喘鳴（ぜんめい／ぜいめい）を伴う肺炎」とすることが妥当であると考えられた。 一方肺炎の治療中に発症した心不全については、完全房室ブロックが心不全の単独の原因とするより、むしろ肺炎が重なったために心機能が低下したと考えることが妥当と推察された。 また、臨床研究薬が心不全の直接的な原因となったことを示唆する積極的な所見に乏しいことから、本有害事象は、医学的・科学的見地から判断して、自然経過によるものであろうとすることが妥当であると判断された。 当該委員会の見解を2013年5月29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5月29日：遺伝子治療臨床研究倫理審査委員会 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、2013年5月29日付で遺伝子治療臨床研究倫理審査委員会を開催し、本重大事態の医学的・倫理的審査が行われた。 その結果、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。また速報時の近医での診断名「心不全による死亡」についての明確な医学的所見が無く、また臨床経過から、本症例の死因についての最終報告時における診断名は「細菌性肺炎後に発症したうっ血性心不全による死亡」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。 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。