

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(1件)

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19年4月6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: 092-642-5466 (消化器・総合外科医局)) (FAX 番号: 092-642-5482 (消化器・総合外科医局)) |
| | 代表者 役職名・氏名 | 九州大学病院病院長・ 水田 祥代 (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、パージャール病)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、パージャージャー病）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 平成21年1月31日（36ヶ月間）まで |

| | | | |
|-------------|-----------|--|------------------------------|
| 総括責任者 | 所属部署の所在地 | 福岡市東区馬出3丁目1-1（郵便番号812-8582） | |
| | 所属機関・部署・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 |
| | 居石 克夫 | 九州大学大学院医学研究院・病理病態学 ・教授 | 副総括責任者、基礎分野、臨床研究の評価と総括 |
| | 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 |
| | 小野原俊博 | 九州大学病院・第2外科 ・講師 | 臨床研究の実施、臨床分野からの研究計画の推進 |
| | 江頭 健輔 | 九州大学大学院医学研究院・循環器内科学 ・助教授 | 臨床分野からの研究計画の推進 |
| | 米満 吉和 | 九州大学大学院医学研究院・特任教員 ・教授 | 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 |
| | 協力研究者 | (九州大学病院) 本田 浩 (放射線科・教授)、高橋成輔 (麻酔科蘇生科・教授)、 井口 博之 (第2外科・医員)、池田康博 (眼科・助手) (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・助手)、 鬼丸満穂 (病理病態学・助手)、高野壮史 (大学院生)、 藤井孝明 (大学院生)、吉田久美 (大学院生)、 (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 (参考資料) 別添1：遺伝子治療臨床研究において発生した重篤な有害事象に関する委員会の意見等について(先進医療適応評価委員会委員長) 別添2：先進医療適応評価委員会議事録(2007年1月31日) 別添3：症例登録番号103 切断肢に関する各種試験報告書 別添4：遺伝子治療臨床研究審査専門委員会議事録(2007年3月1日) | | | | |
|---|--|------------|-----------|---|-----------|
| | <table border="1" style="width:100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <th style="width:60%;">審査委員会の長の職名</th> <th style="width:40%;">氏名</th> </tr> <tr> <td>九州大学遺伝子治療臨床研究審査専門委員会・委員長 九州大学大学院医学研究院・腫瘍制御学・教授</td> <td style="text-align: center;">片野 光男 (印)</td> </tr> </table> | 審査委員会の長の職名 | 氏名 | 九州大学遺伝子治療臨床研究審査専門委員会・委員長 九州大学大学院医学研究院・腫瘍制御学・教授 | 片野 光男 (印) |
| 審査委員会の長の職名 | 氏名 | | | | |
| 九州大学遺伝子治療臨床研究審査専門委員会・委員長 九州大学大学院医学研究院・腫瘍制御学・教授 | 片野 光男 (印) | | | | |
| 研究の区分 | <table border="1" style="width:100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width:50%; text-align: center;">遺伝子治療臨床研究</td> <td style="width:50%; text-align: center;">遺伝子標識臨床研究</td> </tr> </table> | 遺伝子治療臨床研究 | 遺伝子標識臨床研究 | | |
| 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い出した。</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 | 2007年1月24日 | | | | |
| 重大事態等の内容及びその原因 | <p>本臨床研究登録症例番号103(投与2例目)において、同意取得時(初診時)から左足に潰瘍(踵部)・乾性壊疽(第5趾)が認められていた。また同意取得時には認められなかったが、スクリーニング時期(12月26日)には左足外果にも潰瘍が新たに発生した。左足第5趾の壊疽については、既に回復は困難と考えられ、本臨床研究薬投与前より時期を見て切断することを予定していた。</p> <p>2007年1月4日に開催された九州大学病院先進医療適応評価委員会にて本症例は最終的に適格と判断されたが、患肢第5趾の乾性壊疽に関しては、投与後臨床経過を観察しながら、臨床研究薬の影響がほぼ消失すると考えられる2週目以降の適切な時期に、中足骨レベルの切断を判断することとされた。</p> <p>以前から行っている薬物療法を継続しつつ、臨床研究薬を同1月9日に投与したが、足関節以下の血流の臨床経過は自然経過(自然悪化)に近似するものの、臨床研究薬の投与直前より特に左第5趾の壊疽が急速に進行した。下腿部位(足関節より中枢側)の血流に関しては臨床研究薬投与後の悪化は認めないものの、左第5趾の壊疽が進行性であることに加えて外果や踵部にも難治性潰瘍・壊疽が存在し、中足骨切断では治癒不全により追加切断が必要となる可能性があること、また臨床研究薬投与後9日目には踵部潰瘍よりメチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)が検出されたこと、そしてそれに伴い全身の炎症反応(発熱、白血球増多、CRP上昇)を認めた。以上から足関節の温存がきわめて困難な状態であることを被験者及び家族に十分に説明したところ、中足骨レベルの切断より下腿切断を希望され、下腿切断の同意に至ったため、同1月24日、左下腿切断術を施行した。</p> | | | | |

| | |
|----------|--|
| | <p>本症例の経過を以下に記す。</p> <p>〔経過〕</p> <p>2006年12月13日（初診）：第1回目同意取得 同意取得時に左第5趾には乾性壊疽、左踵部に乾性潰瘍が存在していた。左第5趾は組織の回復は期待できない状態であり、緊急性はないものの切断は必至であると考えられた。本症例の左第5趾は、中足骨骨頭を含む趾切断が適応であると想定された。</p> <p>2006年12月26日：スクリーニング検査における細菌検査結果は、左第5趾；陰性、左踵部陽性（黄色ブドウ球菌2+）であった。またこの時点で左外果にも新たな潰瘍形成を認め細菌検査を実施したが陰性であった。さらに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。</p> <p>2007年1月4日：九州大学病院先進医療適応評価委員会にて症例103の適応が認められた。</p> <p>2007年1月6日：第2回目の同意取得を実施。臨床研究実施計画書に従い、感染の拡大に関する十分な説明を行い、同意を得た。同日、左第2趾先端部に潰瘍出現。</p> <p>2007年1月9日：臨床研究薬投与（投与量：5×10^7 ciu/60kg）</p> <p>2007年1月15日：38℃前後の発熱あり。重篤ではなく、解熱鎮痛剤で速やかに解熱した。以後も間歇的な発熱を認めるも、同処置にて対応可能であった。</p> <p>2007年1月18日：足踵部潰瘍が湿性となり、浸出液の少量の排出を認め、細菌検査を実施したところ、MRSA3+を検出。その他のすべての潰瘍・壊疽部位から弱毒菌が少量確認されたため、投与後9日目よりロセフィン、11日よりバンコマイシンを投与した。 虚血の状況と感染を踏まえ、1月18日現在の臨床経過から下腿（膝下）切断が考慮される。</p> <p>2007年1月24日：左下肢下腿（膝下）の切断を実施。</p> <p>本被験者の潰瘍・壊疽の経過（写真）および切断肢に関する諸検査に関する報告書は、別添3として添付する。</p> |
| その後の対応状況 | <p>標準業務手順書に則り、2007年1月24日、左下肢下腿（膝下）の切断を実施後、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、下腿切断後、全身状態は落ち着いており、発熱や白血球増加などの炎症症状もほぼ正常化した。切断端に少量の壊死組織の漏出を認めるも、明らかな感染等を認めていない。</p> <p>臨床研究薬と本有害事象である下腿切断との関連性に関しては、標準業務手順書に則り2007年1月31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2：先進医療適応評価委員会議事録）。その結果、「臨床研究薬投与前より壊疽が存在し、感染も併発していることから、臨床経過から判断する限り疾患の自然経過（自然悪化）と考えることが妥当であり、今般の重篤な有害事象は本臨床研究の進行に特段の影響を与えるものではないと判断する。しかし臨床研究薬投与後に感染・炎症所見が悪化していることを考慮すると、原疾患の自然経過に臨床研究薬投与が影響を与えた可能性については、現時点で必ずしも否定は出来ない。従って、本症例のみならずこれまで投与された症例、そして今後投与さ</p> |

れる症例についても、このような観点から定期的に注意深い観察が必要である。」という結論に至った（別添1：遺伝子治療臨床研究において発生した重篤な有害事象に関する委員会の意見等について）。

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2月9日に遺伝子治療臨床研究審査専門委員会にて議論がなされた。しかし同日は先進医療適応評価委員会委員長ならびに主治医である第2外科小野原講師が所用により欠席であったため、詳細な症例の検討は保留とした。同3月1日に両者の出席を得て、また新たに提出された試験報告書（別添3：症例登録番号103切断肢に関する各種試験報告書）を踏まえ、改めて本症例の医学的・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概ね妥当であるとされたが、本臨床研究が世界的に投与例のない新規のウイルスベクターによる、安全性を主眼とした臨床研究であることを鑑み、被験者に対するより詳細かつ正確な情報の提供、そしてそれを踏まえた同意取得を行うため、具体的に以下の点について改善するように、研究者へ勧告した。

(1) 安全第一の試験であることを鑑み、特に Fontaine IV 度の症例については治療前、治療中、治療後の検討を先進適応評価委員会にて実施すること。現行プロトコルでは、各ステージごとに3症例の1ヶ月までのデータを総合して先進適応評価委員会にてステージでの安全性を判断することになっているが、今後は Fontaine IV 度の症例の場合については、それ以外に少なくとも投与後1ヶ月経過し症例ごとの症例報告書へのデータ仮固定が行われた時点、そしてそれ以降は重大事態の内容と程度にて判断して適宜、先進適応評価委員会での症例検討を実施すること。

(2) インフォームド・コンセント取得時に現在までの症例の経過を追加説明すること。新たな病態に対する説明については、記録を文書として残すこと。

(3) 当委員会のこの結論を医学研究院等倫理委員会で討議し、了承後に第3例目をスタートすること。

(4) 症例経過を適宜、当委員会においても説明すること。現在は研究者の自主的な判断で半年に一度、データ仮固定された症例報告書を基にした臨床研究の経過報告が倫理委員会、当委員会、先進適応評価委員会にてなされている。今後はそれ以外にも、先進適応評価委員会での症例検討内容などを含め、被験者の治療経過などについては、適宜当委員会への周知がなされるよう、研究者は十分に配慮すること。

以上を踏まえて、臨床研究の継続を可とした（別添4：遺伝子治療臨床研究審査専門委員会議事録）。今後、本被験者については病状だけでなく、臨床研究薬との関連性について十分に留意したフォローを継続していく予定である。

以上をもって、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。