

遺伝子治療臨床研究実施計画の 重大事態等報告について

【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

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 4 月 10 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、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、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 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)	
	所属部署・職局・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・部署・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
	伊東 啓行	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 ・准教授	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)、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・助教)、鬼丸 満穂(病理病態学・助教)、 高野 壮史(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	
	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>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。	
重大事象等の発生時期	2009 年 1 月 19 日 骨髄異形成症候群の確定診断を示す専門医からの報告書の受領を以って発生の認知時期とした	
重大事象等の内容及びその原因	<p>本症例は、2007 年 5 月 15 日に左下肢に対して臨床研究薬（投与量：5×10⁷ciu/60kg、計 30 箇所）を投与後、一旦は疼痛の軽減を認めた。しかし、1 ヶ月半経過後に再び安静時痛の増強と虚血性潰瘍の増悪を認めたため 2007 年 8 月 21 日には下腿部以下の血流改善目的の左総大腿動脈－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）と左第 3・4・5 趾切断術を施行した。本事象を重大事象として捉え、2007 年 8 月 22 日に第一報報告、九州大学病院先進医療適応評価委員会をはじめとした 3 委員会での審議結果を取り纏め、同 10 月 18 日に本重大事象に関する最終報告書を所轄官庁へ送付した。</p> <p>以後、月一度の外來フォローを実施し、6 ヶ月の試験期間を終了。2008 年 12 月には切断端は一部の痂皮を残すのみに回復し、外來にて定期的にフォローしていた。2009 年 1 月 5 日に福岡東医療センターにて WBC:2,200/μl と低下を確認、同 1 月 13 日当科受診時には出血傾向が原因と考えられる臀部血腫を認めたため、ワーファリンを中止し経過観察とした。2009 年 1 月 16 日には末梢血白血球分画から少量の芽球が検出され、同 1 月 19 日には当院血液腫瘍内科にて骨髄穿刺を施行。3 系統に異型を認めることにより骨髄異形成症候群と診断された。</p> <p>専門医の見解は、根治的治療法はなく、現時点では経過観察、将来的には輸血又は緩和的な化学療法が必要になるかもしれないとの判断であり、被験者より採取した骨髄穿刺由来細胞について、FACS 解析ならびに染色体検査へ送られた。</p> <p>標準業務手順書に則り、研究者は血液腫瘍内科担当医からの診断結果を正式に文書として受け取った時点有害事象の発生の認知日時とし、病院長への報告ならびに所管の官庁へファックスにて速報を実施した（2009 年 1 月 20 日）。</p> <p>速報までの本症例の経過を以下に記す。</p> <p>〔経過〕 2007 年 3 月 30 日：本臨床研究への症例登録 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、外來フォロー</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 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 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。 以後、月1度の外来フォロー</p> <p>2008年12月31日：左下腿腫脹、発赤出現（被験者より聴取） 2009年1月5日：福岡東医療センターにてWBC:2,200/μl、CRP:- 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。 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 2009年1月16日：末梢血より芽球検出。 下肢発赤は軽快のため、抗生剤投与中止、創洗浄開始 2009年1月19日：血液腫瘍内科受診。骨髓穿刺を実施 3系統より異型を認め、骨髓異形成症候群（RAEB-I 疑い）と診断 Hb:7.8g/L。止血は得られているものとしてワーファリン再開 夕刻、血液腫瘍内科担当医より診断結果を文書として受領。 2009年1月20日：厚生労働省大臣官房厚生科学課ならびに文部科学省ライフサイエンス課へファックスにて速報（第一報）を実施。</p>
その後の対応状況	<p>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1月28日）。</p> <p>本委員会では、有害事象発生に関する各委員への周知、全経過中の臨床データ等のレビュー、および意見交換が行われた。平行して実施されている骨髓細胞における染色体異常検査ならびに臨床研究薬であるベクターの遺伝子配列（RNA および相補的DNA）検出検査に加え、免疫系の異常（各種自己抗体等検査）を追加実施が指示され、これらのデータが出揃う同年2月16日以降に再度委員会を実施し、臨床研究薬との因果関係を判定することとされた。</p> <p>経過中、本症例においては原疾患ならびに有害事象ともに変化は見られていない。</p> <p>2009年2月26日、実施された検査結果、本症例の全経過における有害事象のリストならびに本症例の経過に関する研究者の意見が書面で提出され、これらの資料をもとに当該有害事象と臨床研究薬の因果関係について、先進医療適応評価委員会にて詳細に検討された。</p> <p>その結果、本症例の経過は臨床研究薬との因果関係は必ずしも否定できないものの、医学的・科学的見地から本症例に偶発的に発生した疾患であると考えることが妥当という結論に至り、結論として臨床研究の継続は可と判断された。留意事項として、今後も本症例の経過を定期的に注意深く観察し、病状の悪化等の際には速やかに同委員会へ報告すること、また本有害事象の発生については、新規登録症例への同意取得の際には遺漏無く周知する旨、総括責任者へ指示された。</p> <p>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3月19日付で開催された遺伝子治療臨床研究審査専門委員会（書面会議）にて、本症例の医学的・臨床的検討が行われた。その結果、治療前の血液検査等により骨髓異形成症候群を含む異常が認められなかったことの再確認ならびに血液疾患専門委員の意見を確認する必要がある旨意見が出され、先進医療適応評価委員会委員長へ諮問された。先進医療適応評価委員会ならびに研究者は書面にて対応し、その結果が再度遺伝子治療臨床研究審査専門委員会にて確認された。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妥当であると結論した。</p> <p>以上の先進医療適応評価委員会ならびに遺伝子治療臨床研究審査専門委員会の判断は、</p>

2009年3月26日に開催された医学研究院等倫理委員会にて報告された。同倫理委員会からは新規登録症例のみではなく、既に投与された全症例に対しても本有害事象について平易な文言で書面による説明を実施することを条件に了承するべきとの意見が出され、研究者が作成した説明文書（表題：本臨床研究において発生した「重大事態（骨髄異形成症候群）」に関するご説明）が確認され、了承とされた。

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、医学研究院等倫理委員会病院長への報告の後に、所管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。