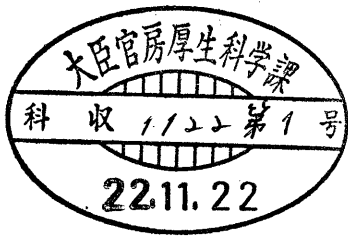


遺伝子治療臨床研究に関する 実施施設からの報告について

○重大事態等報告書【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



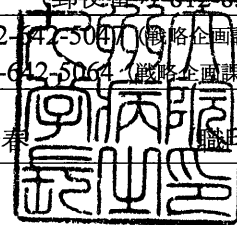
別紙様式第5

遺伝子治療臨床研究重大事態等報告書

平成22年11月17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:092-642-5041 (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、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

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推進、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・准教授	
	米満 吉和	九州大学大学院薬学研究院・客員教授	
	岡崎 仁	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 (ディナバック株式会社・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 九州大学大学院医学研究院腫瘍制御学分野・教授	片野 光男 
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	<p>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。</p>	
重大事態等の発生時期	<p>発生時期：2010年8月28日</p> <p>なお本重大事態については、研究者の確認がなされた2010年8月30日を以て、本重大事態の認知日時とした。</p> <p>重大事態の概略：胃体部潰瘍からの出血による吐血</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>2002年2月に右下肢の安静時疼痛発症。6月17日に右大腿 - 前骨脛骨動脈バイパス施行。2008年11月に右第2～4趾潰瘍出現し、バージャー病と臨床診断されるも手術適応無しと判断。同月、疼痛制御のため脊髄刺激装置（リード）挿入術施行。</p> <p>臨床研究登録時の罹患肢の病期：Fontaine 分類Ⅳ度、Rutherford 分類Ⅲ度 - 5群。</p> <p>〔経過〕</p> <p>2009年6月3日：本臨床研究への症例登録（症例登録番号：403）</p> <p>本臨床研究登録時のスクリーニング検査として2009年6月9日に上部消化管内視鏡検査を施行。多発性胃潰瘍を認め、6月9日からタケプロン OD錠 30mg/day 内服を開始。同6月22日の経過観察内視鏡にて潰瘍の癒痕化を確認。生検にて悪性所見を認めなかった。</p> <p>2009年7月28日：臨床研究薬投与実施（右肢：ステージ4：5 x 10⁹ciu/60kg）</p> <p>2009年8月27日：投与後28日目の上部消化管内視鏡検査を施行。</p> <p>慢性胃炎を認めるも、特に潰瘍癒痕に著変を認めず。</p> <p>2010年2月4日：臨床研究薬投与後6カ月のvisit/観察期間終了。</p> <p>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。</p> <p>以後、月1回の外来フォロー</p> <p>2010年7月29日：臨床研究薬投与後12カ月のvisit/追跡期間終了。</p> <p>2010年8月25日：追跡調査のための電話連絡にて、特段の異常が無いことを確認。</p>	

	<p>2010年8月28日：(臨床研究薬投与後約1年1ヶ月後) 午前中に吐血し、福岡 徳州会病院に入院。上部消化管内視鏡にて胃体部潰瘍からの出血を確認。内視鏡下で止血術および輸血を施行し、症状は安定化。</p> <p>2010年8月30日：被験者より担当CRCへ上記について連絡。 速やかに分担研究者・岡崎より徳州会病院の主治医である村上楽 医師へ照会。被験者への処置と病状を確認のうえ、8月31日に九州大学病院へ転院することを決定。</p> <p>2010年8月31日：九州大学病院へ転院。</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(2010年9月6日)。</p> <p>同委員会では、有害事象発生に関する各委員への周知、経過中の臨床データ等の資料、ならびに本症例の経過に関する研究者の意見(遺伝子治療臨床研究において発生した重篤な有害事象(症例登録番号403：胃体部潰瘍からの出血による吐血)に関する報告書)が書面で提出され、これらの資料をもとに、(1)当該有害事象と臨床研究薬の因果関係について、および(2)今後の対応策について詳細に検討された。</p> <p>その結果、</p> <p>(1)血管新生を主要メカニズムとする下肢動脈閉塞性疾患を対象とした臨床試験はこれまで多数報告されているが、本臨床研究薬により発現するFGF-2を用いた試験を含め、胃十二指腸潰瘍を促進したとする臨床例の報告は現時点では無く、また実験的にもFGF-2トランスジェニックマウスにおいて消化管関連の異常所見は明らかにされていない。</p> <p>(2)本症例における循環血液中の遊離FGF-2は、各測定ポイントにおいて全て検出限界以下であり、下肢骨格筋局所で発現したFGF-2が血流を介して胃粘膜へ到達し、何らかの影響を及ぼした可能性は低いであろうと推察される。</p> <p>(3)逆にFGF-2は血管新生のみならず間葉系細胞などの増殖促進により胃十二指腸潰瘍の治癒を促進するとする研究報告は多数存在する。</p> <p>(4)退院時(臨床研究薬投与後2週)までのゲノムコピー検査において、本症例では血液中・尿中に臨床研究薬の成分は検出限界以下であった。</p> <p>(5)本症例は、スクリーニング検査時に多発性胃潰瘍を認め、プロトンポンプインヒビターの投与により一旦治癒した、という病歴があること。また追跡期間ではいわゆる抗潰瘍剤が投薬されていなかったことに加え、胃部不快感・胃痛を自覚していたこと。さらに重大事態発症前1ヶ月頃より原病の悪化に伴う鎮痛目的で1日に1～2回非ステロイド性抗炎症薬(NSAIDs)を内服しており、またバイパスグラフト閉塞目的のために持続的にワーファリンが投薬されており、易出血状態にあった可能性がある。</p> <p>以上から、今回発生した重篤な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は乏しく、一度治癒した胃体部潰瘍が原病の鎮痛目的で使用していたNSAIDs服用により再燃したことが原因であると考えることが妥当という結論に至り、本臨床研究の継続は可と判断された。</p> <p>あわせて同委員会からは、経過観察のため9月29日実施予定の上部消化管内視鏡検査の際に、被験者本人に背景を十分に説明の後、文書での同意が得られる場合には生検を実施し、ゲノムコピー検査による臨床研究薬の移行・残存の可能性を確認するよう、要請があった。</p> <p>2010年9月29日に実施した上部消化管内視鏡における病理組織検査では、潰瘍は既に概ね治癒しており、また悪性所見他特段の異常は認められなかった。また同時に採取した胃粘膜生検組織に対するベクターゲノムコピー検査においても、臨床研究薬の移行・残存</p>

を示唆する所見は得られなかった。以上について、上部消化管内視鏡および病理検査結果、ならびに「平成 22 年 9 月 29 日に実施された胃内視鏡検査時に採取された生検サンプルに対するベクターゲノム検出試験報告書（症例登録番号 403）」が、研究者より提出された。

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上部消化管内視鏡検査結果等を踏まえ、2010 年 10 月 18 日付で書面回議に附した遺伝子治療臨床研究倫理審査委員会にて、本重大事態の医学的・倫理的検討が行われた。

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 2010 年 10 月 29 日付で結論した。

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。