

2008/700/B

厚生労働科学研究費補助金

基礎研究成果の臨床応用推進研究事業

国産新規ウイルスベクターを用いた重症虚血肢に対する
新 GCP 準拠遺伝子治療臨床研究
(H18-トランス一般-002)

平成18～20年度 総合研究報告書

主任研究者 米満 吉和

九州大学大学院医学研究院 特任教授

平成21年(2009) 4月

別添1

厚生労働科学研究費補助金

基礎研究成果の臨床応用推進研究事業

国産新規ウイルスベクターを用いた重症虚血肢に対する
新 GCP 準拠遺伝子治療臨床研究
(H18-トランス-一般-002)

平成18～20年度 総合研究報告書

主任研究者 米満 吉和

九州大学大学院医学研究院 特任教授

平成21年(2009) 4月

【 目 次 】

I. 研究組織	1
II. 総合研究報告書	2
1. 研究要旨（概要）	2
2. 研究の必要性ならびに目的	4
3. 期待される効果	4
4. 本研究における国内外の状況 およびこの研究の独創的な点と特色	5
5. 研究計画の目標	6
6. 研究期間（平成18～20年度）の成果	8
7. 考察	31
8. 健康危険情報	34
9. 研究発表	35
10. 知的財産権の出願・登録状況	35
III. 研究の成果の刊行に関する一覧表	36
IV. 研究成果の刊行物・別冊	46

I. 研究組織

主任研究者:

平成 18～20 年度

米満 吉和 九州大学大学院医学研究院・特任教授

(主たる役割: 臨床研究の現場指導、ベクター生体内動態解析)

分担研究者:

平成 18～20 年度

中西 洋一 九州大学病院高度先端医療センター・センター長

(主たる役割: 臨床研究の新 GCP 準拠実施とモニタリング)

平成 18 年度

小野原 俊博 九州大学病院第2外科・講師

(主たる役割: 臨床研究の実施)

平成 19～20 年度

伊東 啓行 九州大学病院第2外科・講師

(主たる役割: 臨床研究の実施)

II. 総合研究報告書

国産新規ウイルスベクターを用いた重症虚血肢に対する
新 GCP 準拠遺伝子治療臨床研究(H18-トランス一般-002)

主任研究者 米満 吉和

(九州大学大学院医学研究院・特任教授)

1. 研究要旨(概要)

【研究の目的と研究期間内の目標】

本研究では、全く新しい概念に基づく国産新規ウイルスベクター（組換えセンダイウイルス：SeV）による、慢性動脈閉塞症（重症虚血肢）に対する Phase I・IIa 相臨床研究（新 GCP 準拠医師主導型治験と同等の管理を実施）であり、本治療法の feasibility の確認および dose finding を行う。

本臨床研究では、具体的に以下を目的とする。

1. 国産ウイルスベクターSeV の臨床上の安全性の確認
2. SeV/dF-hFGF2 が効果を示すと考えられる用量の確認
3. 新 GCP 準拠医師主導治験と同等のクオリティーの臨床研究による
第 I・II 相臨床データの集積

本遺伝子治療臨床研究は、12例を対象とし3年で完了する予定である。本臨床研究の終了後は、以上のデータを使用して企業主導の後期相治験へ移行し、製剤化を目指す。

【当該分野の現状】

欧米を中心に進められてきた重症虚血肢に対する遺伝子治療では、第I相試験では有望な成績が報告されてきたが、第II相以降の多施設試験での効果が見られないことが報告されているため、より有効な治療法の確立が望まれている。

【本研究の独創性とこれまでの成果】

この技術的壁を乗り越えるため、我々は高性能であるSeVを用いた臨床研究を計画、既に厚生科学審議会にて了承され、平成18年1月31日付けで大臣より正式答申を得た。これまでの基礎研究より、SeV/dF-FGF2による遺伝子治療は、我々の評価系全てにおいて、他の遺伝子や骨髄単核球移植と比較して高い治療効果を示すこと、またFGF-2は内因性血管新生関連遺伝子群を強力に誘導する機能があることを明らかにしており、それぞれ単独因子による治療より高い治療効果が得られる可能性が高い。さらに、国産の全く新しい高性能ウイルスベクターを用いるという点で独創性が高い。本臨床研究を遂行

するため、これまでベクター生産技術の海外移植（英国BioReliance社）、GMPレベルの治療用ベクターの大量生産が可能となった。

【期待される成果】

SeVは国産初の高性能ウイルスベクターであり、その基盤技術を含め用途に関する特許も我々が保有あるいは申請している。SeVは細胞質で転写を行うため、悪性腫瘍など遺伝子異常を惹起する危険性が無い、ヒトの病原ウイルスでない点で、従来欧米で開発されているベクターと比較して安全性が高いことが特徴であるが、これまで人体に投与された実績がないため、臨床上の安全性を確認する必要がある。またこれまで世界中が本疾患に対して第I相試験では有望な成績が報告されてきたが、第II相以降の多施設試験での効果は見られておらず、より有効な治療法の確立が望まれている。

従って本臨床研究の実施とその成功は、重症虚血肢患者に対し大きな福音となるばかりでなく、国産科学技術の優秀性を世界にアピールすることが出来る。また製剤化を前提とした臨床研究である。

2. 研究の必要性ならびに目的

【研究の目的と研究期間内の目標】

本研究は、現在有効な治療法のない重症虚血肢患者に対し、全く新しい概念に基づく国産遺伝子治療用ウイルスベクター（SeV）の製剤化を前提とした臨床研究である。

本臨床研究では、以下を目的とする。

1. 国産ウイルスベクターSeVの臨床上の安全性の確認
2. SeV/dF-hFGF2が効果を示すと考えられる用量の確認
3. 新GCP準拠医師主導治験と同等のクオリティーの臨床研究による第I・II相臨床データの集積

本遺伝子治療臨床研究は、12例を対象とし3年で完了する予定である。本臨床研究の終了後は、以上のデータを使用して企業主導の後期相治験へ移行し、製剤化を目指す。

【研究の必要性】

SeVは国産初の高性能ウイルスベクターであり、その基盤技術を含め用途に関する特許も我々と共同開発企業であるディナベック社が保有あるいは申請している。SeVは細胞質で転写を行うため、染色体との相互作用を行わない（悪性腫瘍など遺伝子異常を惹起する危険性が理論的に無い）点、及びヒトの病原ウイルスでない点で、従来欧米で開発されているベクターと比較して安全性が高い。しかし本ベクターはこれまで人体に投与された実績がないため、臨床上の安全性を確認する必要がある。

また欧米では重症虚血肢に対しVEGFなどが用いられており、第I相試験では有望を示唆する成績が報告されてきたが、第II相以降の多施設試験での効果は見られていない（例：米国GenVec社）。これは本疾患によく見られるプラセボ効果によるものと考えられており、より有効な治療法の確立が望まれている。

以上から、本臨床研究の実施とその成功は、重症虚血肢患者に対し大きな福音となるばかりでなく、国産科学技術の優秀性を世界にアピールする、という意味からも、社会への貢献に対する意義が大きい。

本研究は九州大学病院が独自に実施する「臨床研究」であるが、試験終了後は企業（ディナベック社あるいは契約製薬企業）による製剤開発が前提でありそのため新GCP準拠試験となっている。また中国では本製剤に関する企業治験が審査中であり、米国では既にpre-INDとRAC公聴会が終了。2009年中にIND申請を実施する。従ってこれらにおいては、2009年には試験が開始されることが見込まれている。

3. 期待される効果

SeVは国産初の高性能ウイルスベクターであり、その基盤技術を含め用途に関する特許も我々が保有あるいは申請している。SeVは細胞質で転写を行うため、悪性腫瘍など遺伝子異常を惹起する危険性が無い、ヒトの病原ウイルスでない点で、従来欧米で開発されているベクターと比較して安全性が高いことが特徴であるが、これまで人体に投与された実績がないため、臨床上の安全性を確認する必要がある。またこれまで世界中が本疾患に対して第I相試験では有望な成績が報告されてきたが、第II相以降の多施設試験での効果は見られておらず、より有効な治療法の確立が望まれている。

従って本臨床研究の実施とその成功は、重症虚血肢患者に対し大きな福音となるほか

りではなく、国産科学技術の優秀性を世界にアピールすることが出来る。また本研究は製剤化を前提とした臨床研究である。

4. 本研究における国内外の状況およびこの研究の独創的な点と特色

【国内外における研究状況】

下肢慢性動脈閉塞症に対しタンパクや遺伝子、さらに骨髄細胞などを用いた血管新生療法に関する臨床研究が多数行われている。早くから評価が始まったタンパクや遺伝子治療の一部のプロトコールについては、初期試験の段階で有効性が示唆されたが、欧米を中心に終了した多施設二重盲検試験の成績に関して、現時点で終了したものは全て無効であった（*Circulation* 2001など）。このような現状の中、我国では肝細胞増殖因子などを用いた第III相試験が進められており、その成果が期待されている。一方でこれらでは導入効率が低いplasmidを用いているため、一部の症例では効果に限界がある可能性を残している。

本疾患はプラセボ効果を高頻度を示す疾患であることが明記されており、特に重症虚血肢（CLI）に対しエビデンスが明らかになった薬物は全くない（日本脈管学会編：日本語版下肢閉塞性動脈硬化症の診断・治療指針）。

【この研究の特色と独創的な点】

本被験薬は我々の評価系全てにおいて、従来の遺伝子や骨髄単核球移植と比較して高い治療効果を示す。また FGF-2 は内因性血管新生関連遺伝子群を強力に誘導し、単独因子による治療より高い治療効果が得られる。さらに、国産の高性能ウイルスベクターを用いるという点で独創性が高く、後期相試験で有効性を示すことができれば、本疾患の標準薬となる可能性を秘めている。

本被験薬は本年より中国でも治験が開始されるため、我国と中国の臨床試験を同時に進めることにより、より正確な臨床データ収集が可能となる。

【知的財産について】

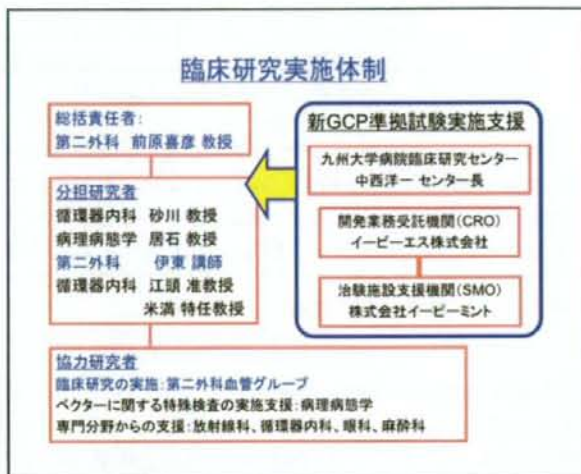
SeVの基盤技術については、共同研究開発を推進しているディナベック社により日本の他、世界各国で成立している。血管新生療法に関する用途特許も国際特許出願済みである（特願 2000-359374、PCT/J2001/010323：既に日本、カナダ、中国、欧州、香港、韓国、アメリカで成立）。

5. 研究計画の目標

【全体の研究計画】

研究全体の指揮を米満が行い、現場での治療の実施は伊東が行う。ベクターの管理、活性測定、血液など生体材料の解析は米満と所属大学院生、そして雇用予定のリサーチレジデントが行う。

臨床研究の実施にあたって、九州大学病院臨床研究センターが新GCP準拠のモニタリング（指揮：センター長 中西）を行う。新GCPに必要な書類整備や報告書作成、データマネージメントについては、外部CROであるEPS株式会社へ委託し担当する。（右図）



【研究方法】

研究期間内に臨床研究の全てのプログラムを終了することを目標とする。

臨床研究はオープンラベル、用量漸増式試験であり、第I、IIa相に相当する（下図）。試験デザインは米国FDAが遺伝子治療初期試験として推奨するデザインを基に構成されており、4段階の投与量を設定、投与後1ヶ月の経過観察において3人の患者に有害事象が認められなかったことを確認した後、九州大学病院先進医療適応評価委員会の了承の後厚生労働省へ報告し、以後ステージアップする。

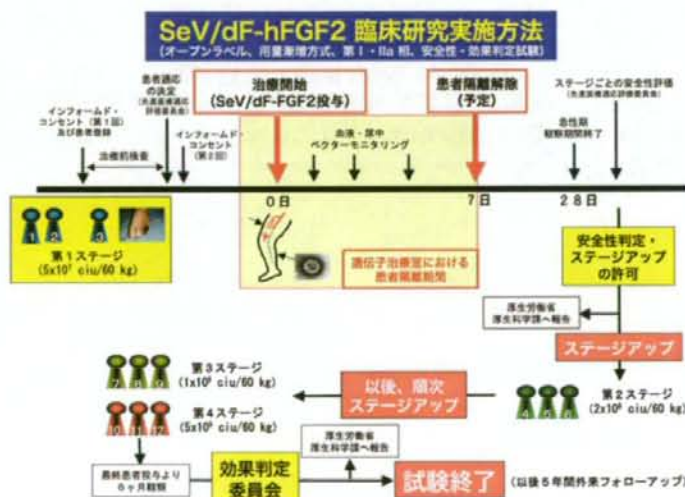


図: 臨床研究の実施方法

使用予定の GMP グレードベクターは英国 BioReliance 社において生産・検定が終了、第 1 種使用規程のもと輸入されており、九州大学病院旧外来棟 3 階 P 2 セル・プロセッシングルームにて保管・管理されている。

患者治療室 (P2) は九州大学病院新館 (北棟 11 階無菌病棟) に設置済みである。

臨床研究実施期間中の生体材料 (血液、尿、生検組織、他) による、一般検査以外のベクターゲノム検出、抗体レベル測定、ベクター活性測定、各種血管新生因子測定などは、病理病態学 P2 実験室で行い、その他一般検査などは中央検査部、第 2 外科、放射線科、眼科など、各診療科が実施する。

ベクター溶液調製風景
(セル・プロセッシングルーム)



ベクター溶液輸送
(2重密閉コンテナ)



遺伝子治療室
(北棟 11F 無菌病棟)



治療風景

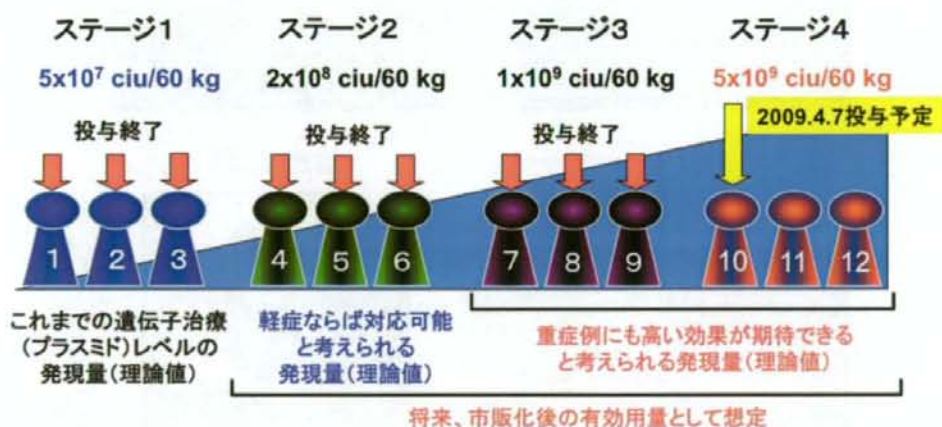


6. 研究期間(平成18~20年度)の成果

【臨床研究の進捗状況】

当初予定は、初年度 (H18) 5 例、2 年度 (H19) 5 例、最終年度 (H20) 2 例へ投与し、3 年間の研究期間に 12 例への投与を完了する予定であったが、予想外に脱落症例が多かったこと、有害事象発生時の院内プロセスが複雑 (3 つの独立した委員会での審議) であったため、最終的に初年度 (H18) 登録 5 例 (投与 3 例)、2 年度 (H19) 登録 4 例 (投与 3 例)、最終年度 (H20) 登録 6 例最終年度 (投与 3 例)、計 9 例・ステージ 3 終了までが投与され、投与例全例で 6 ヶ月間の観察を終了し、症例報告書のデータ仮固定がほぼ終了した。報告書作成時点で第 4 ステージ 1 例目の適応が承認、2 例目の候補患者の治療前スクリーニング段階である。(下図)。

臨床研究デザイン: JPAD-SeVAT trial
Japan PAD trail for SeV-mediated Angiogenic Therapy



2009. 3. 31日現在

JPAD-SeVAT Study 進行状況(1)

Stage 1	登録日	投与日	状況	経過・転帰
Case 101	2006/ 4/21		アルコール性軽度肝障害のフォローアップ後、Case 102として再登録	
Case 102	2006/ 6/11	2006/ 7/ 4	観察期間終了 (6ヶ月)	生存・32ヶ月経過・改善維持
Case 103	2006/12/13	2007/ 1/ 9	観察期間終了 (6ヶ月)	生存 (15日目に治療以下観切)
Case 104	2007/ 1/ 24		Case 103の有害事象のため一旦登録解除、以後症状悪化 6.13.久留米大学にて骨髓細胞移植治療施行するも無効。7.3. 下腿切断。	
Case 105	2007/ 3/ 30	2007/ 5/ 15	観察期間終了 (6ヶ月)	生存 (3ヶ月目に治療以下観切)

*2007/6/26 先進医療適応委員会にて第2ステージへのステージアップ許可

Stage 2	登録日	投与日	状況	経過・転帰
Case 201	2007/10/22	2006/11/ 6	観察期間終了 (6ヶ月)	生存・17ヶ月経過・改善維持
Case 202	2007/11/12		12.4.に投与を予定するも、PET、CTにて肺がんが検出され、 不適格症例として登録解除。	
Case 203	2007/11/ 26	2008/ 1/ 22	観察期間終了 (6ヶ月)	生存・14ヶ月経過・改善維持
Case 204	2008/ 2/ 8	2008/ 3/11	観察期間終了 (6ヶ月)	生存・12ヶ月経過・改善維持

*2008/4/25 先進医療適応委員会にて第3ステージへのステージアップ許可

2009/ 4/ 6 現在

JPAD-SeVAT Study 進行状況(2)

Stage 3	登録日	投与日	状況	経過・転帰
Case 301	2008/ 4/28		胃粘膜下腫瘍の手術・確定診断後、Case 304として再登録	
Case 302	2008/ 5/19		スクリーニング検査にて食道がんが発見され、登録解除。	
Case 303	2008/ 5/26	2008/ 7/ 8	観察期間終了 (6ヶ月)	生存・8ヶ月経過・改善維持
Case 304	2008/ 6/ 4	2008/ 6/24	観察期間終了 (6ヶ月)	生存・9ヶ月経過・改善維持
Case 305	2008/ 7/ 1	2008/ 7/29	観察期間終了 (6ヶ月)	生存中・安静時疼痛消失～再発

*2008/9/12 先進医療適応委員会にて第4ステージへのステージアップ許可

Stage 2	登録日	投与日	状況	経過・転帰
Case 401	2008/12/10	2009/ 4/ 7		

2009/ 4/ 6 現在

<各症例の経過>

(注意) ここでは効能評価に使用されている指標について一部言及するが、効能判定は臨床研究終了時に第三者委員会により検討され、最終的に判定されるものである。従って、ここでは「有効」という用語を用いず、「改善（被験者の主観的所見ならびに担当医の判断を指す）」を用いることに留意されたい。



遺伝子治療風景(症例登録番号 102)

<ステージ1の経過>

1 例目 (症例番号 102、通算 7 例目)

1 例目 (症例番号 102) の被験者 (Fontaine III 度: 安静時疼痛) においては、全期間で重篤な有害事象は認められず、安静時疼痛の改善ならびに歩行距離の延長 (約 2 倍程度) が観察されている。

これらの改善項目は、32 ヶ月経過した現在も維持されている。

症例番号102(投与第1例目) 59歳 男性
臨床診断:閉塞性動脈硬化症(右下肢)
- Fontaine III度、Rutherford II度4群

現病歴:1998年より間歇性跛行出現。
3回のバイパス手術を受けるもグラフトは全て閉塞、
血行再建の適応がなく、以後薬物にてフォローされていた。
フォロー中に次第に安静時疼痛が出現。
遺伝子治療の適応評価のため紹介になった。

既往歴・生活歴:
1999 大動脈～右大腿動脈～膝窩動脈(膝下)バイパス術
2000 右大腿～膝窩動脈(膝下)バイパス術
2002 右大腿～腓骨動脈バイパス術
他に痔瘻根治術、内視鏡的大腸ポリープ摘出術、
レンズ挿入・水晶体吸引術

喫煙:30本、40年間(最近禁煙)
高血圧:内服治療中(アタラートCR)

併存疾患:境界域耐糖能異常、前立腺肥大、軽度アルコール性肝障害、右腎結石

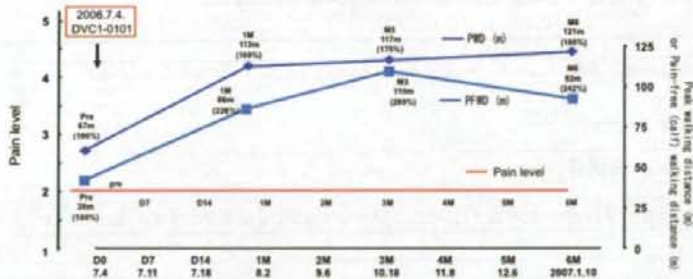
現投薬(対象疾患):アンブラーグ、プレタール、ワーファリン



症例登録番号 102 の臨床所見の概要

Case No.102: Clinical course

(Fontaine III, Rutherford II-4)
5x10⁷ ciu/60 kg=5.20x10⁷ ciu/patient



	At home							Outpatient						
	pre	6h	D1	D3	D7	D14	1M	2M	3M	4M	5M	6M		
	2006.7.3	7.4	7.5	7.7	7.11	7.18	8.2	9.6	10.18	11.8	12.6	2007.1.10		
WBC (/ul)	6250	8520	8830	7320	7340	5500	5190	-	4780	-	-	5030		
neu (%)	51.7	50.2 H	62.9	53.8	57.9	57.0	58.5	-	57.4	-	-	54.3		
lymph (%)	32.8	8.9 L	30.0	35.0	29.6	29.6	35.8	-	32.4	-	-	32.4		
CRP (mg/dl)	0.18	0.99	<0.06	<0.06	0.45	0.20	0.10	-	0.13	-	-	0.22		
CPK (U/L)	54	94	59	30L	34 L	52	61	-	94	-	-	81		
Geneset copies (ul)														
whole blood	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1							
urine	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1							

症例登録番号 102 の臨床経過

2例目（症例番号103、通算2例目）

2例目（症例番号103）の被験者（Fontaine IV度：多発性の虚血性潰瘍および壊疽）は、紹介時より患肢（右第5趾）の乾性壊疽を認めており、遺伝子治療後の血行回復条件下で適当な時期に趾切断を予定していた。しかし投与直前頃より足関節以下の虚血症状が急速に悪化し始め、また踵部の虚血性潰瘍より治療前に認めなかったメチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）が検出された。さらに全身炎症反応が見られるようになったことから、複数の専門医が総合的に判断した結果、**遺伝子治療後15日目に下腿部での切断が最も安全であると判断され、右下腿切断術が施行された。**下腿切断後、全身炎症反応は速やかに正常化した。本報告書作成現在、臨床研究薬投与後27ヶ月を経過し存命である。特に異常所見はなく、義足歩行訓練を進めている。

本重大事態は遺伝子治療臨床研究のガイドライン、ならびに実施計画書と臨床研究の標準業務手順書に則り、当日に所轄官庁、病院長、関連学内委員会へ周知がなされた。以後各委員会にて慎重に検討された結果、本症例の臨床経過は医学的・科学的に原疾患の増悪と判断された。臨床研究薬との因果関係は「可能性は否定できないが、比較的低い」と判断され、臨床研究の進行に何ら影響を及ぼす事態でないことが確認された。

症例番号103(治療2例目) 74歳 男性

臨床診断:閉塞性動脈硬化症(左下肢)

— Fontaine IV度、Rutherford III度5群

現病歴:1995年より間歇性跛行出現。

4回のバイパス手術を受けるもグラフトは全て閉塞、以後薬物にてフォローされていた。

フォロー中に次第に安静時疼痛が出現。最近、左第5趾の壊疽、外顆・踵下潰瘍を認め、遺伝子治療の適応評価のため紹介になった。

既往歴・生活歴:

1995 左大腿～膝窩動脈(膝上)バイパス術(人工血管)

1998 大動脈～左膝窩動脈(膝下)バイパス術(人工血管)

2003 グラフト血栓除去+左膝窩動脈(膝下)～後脛骨動脈バイパス術
(in situ 自家静脈)

2004 左膝窩動脈(膝下)～後脛骨動脈バイパス術(reversed自家静脈)

喫煙:40本、47年間

併存疾患:高血圧、白内障、他

現投薬(対象疾患):プロサイリン、オパルモン、ワーファリン、プロスタンディン注



症例登録番号103の臨床所見の概要

Case No. 103 - Lt. 5th toe

Day -13
(2006 12/27)

Day -3
(2007 1/6)

Day 0
(2007 1/9)
DVC1-0101

Day 10
(2007 1/19)



2007/1/9 DVC1-0101 injection

- Thermography showed increased temp of lt. calf
- 2007/1/19 Discharge from heal ulcer (MRSA+++)
- Fever up+, WBC++ (systemic inflammatory reaction)
- 2007/1/24 Major amputation

症例登録番号 103 の臨床経過

3 例目 (症例番号 105、通算 3 例目)

3 例目 (症例番号 105) は臨床研究薬投与前より強度の安静時疼痛とそれによる歩行困難、ならびに左第 5 趾に難治性虚血性潰瘍を併発していた、Fontaine IV 度の閉塞性動脈硬化症症例であった。

2007 年 5 月 15 日に臨床研究薬投与後、鎮痛剤を要しない程度まで速やかに安静時疼痛は軽快、また 50 m 程度の自立歩行が可能になるなど、症状の改善を認めて投与後 2 週間後に退院した。但しこの時点で左第 5 趾潰瘍は不変であった。

臨床研究薬投与後 1 ヶ月半頃に、再び安静時疼痛が増強し、潰瘍の増大傾向を確認。以後高圧酸素療法、左腰部交感神経切除を施行したが奏功せず、潰瘍部の壞疽化と同部の強度の疼痛の治療目的で、同 8 月 21 日に下腿部以下の血流改善目的の左総大腿動脈-腓骨動脈バイパス術 (人工血管+自家静脈コンボジットグラフト) ならびに左第 3・4・5 趾切断術を施行した。被験者は切断断端部の断端形成 (不良肉芽のデブリードマン: 8 月 30 日実施) を受けたが、全身状態は良好であった。

臨床研究薬と本有害事象である左第 3・4・5 切断との関連性に関しては、標準業務手順書に則り 2007 年 8 月 28 日に先進医療適応評価委員会にて詳細に検討された。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・科学的見地から疾患の自然経過 (自然悪化) と考えることが妥当という結論に至り、臨床研究の継続は可と判断された。一方、切断率の高い本疾患の性格上、また本臨床研究が安全性の確認を主眼にした第 I・IIa 相臨床研究であることを鑑み、今後の臨床研究の経過中に、これまで報告されている本疾患の予後: 「観察期間 6 ヶ月において 50% の切断率」を越える切断率が本臨床研究で認められた場合は、被験者に対するより高い安全性の確保の観点から、投与全症例を再度先進医療適応評価委員会で検討することされた。

本重大事象は遺伝子治療臨床研究のガイドライン、ならびに実施計画書と臨床研究の標準業務手順書に則り、当日に所轄官庁、病院長、関連学内委員会へ周知がなされた。また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議事と最終判断については、厚生科学審議会へ報告された。

症例番号 105 (治療 3 例目) 66 歳 男性
臨床診断: 閉塞性動脈硬化症 (両下肢)
- Fontaine IV 度、Rutherford III 度 5 群

現病歴: 1996 年より間歇性跛行出現。薬物療法にてフォローされていた。
2006 年になり右下肢安静時疼痛が出現。右大腿動脈-腓骨動脈バイパス術施行
2006 年 7 月、左下肢バイパスを試みるも過小グラフトのため断念
以後外来でフォローされていた。
2006 年 12 月頃より左安静時疼痛・左第 5 趾に潰瘍を認め、
遺伝子治療の適応評価のため入院になった。

入院時、強度の安静時疼痛のため、自立歩行不可。

既往歴・生活歴:

2006 右大腿動脈-腓骨動脈バイパス術 (自家静脈グラフト)

喫煙: なし

併存疾患: 閉塞性汎細気管支炎 (ステロイド内服中)、高血圧、白内障、他

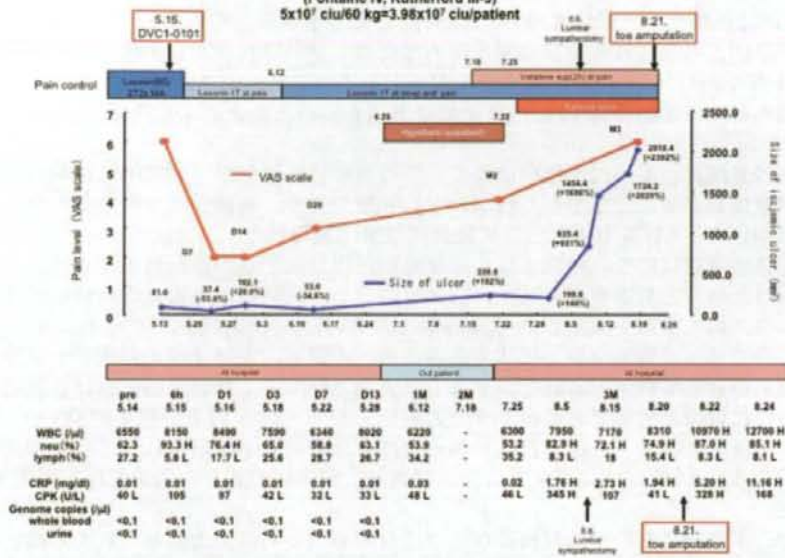
現投薬 (対象疾患): プレタール、エバデール



症例登録番号 105 の臨床所見の概要

Case No.105: Clinical course (Stage-1)

(Fontaine IV, Rutherford III-5)
 5×10^7 cfu/60 kg = 3.98×10^7 cfu/patient

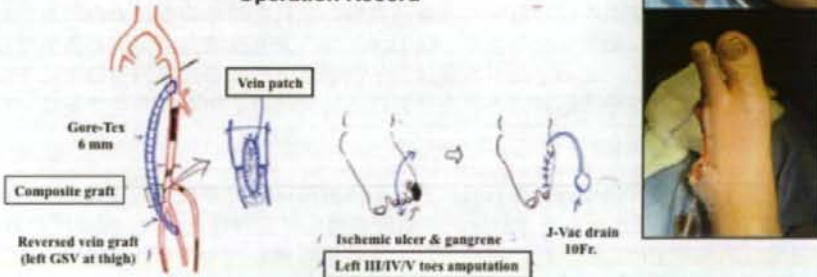


症例登録番号 105 の臨床経過

Case No. 105 - Toe amputation (2007/8/21)



Operation Record



症例登録番号 105 の手術時所見

その後、月一度の外来フォローを実施し、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、外来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/ μ 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髓穿刺を施行。3系統に異型を認めることにより骨髓異形成症候群と診断された。

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髓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。

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を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)。

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。

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。

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。

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。

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。

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、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(骨髓異形成症候群)」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。

本報告書作成現在、臨床研究薬投与後 22 ヶ月を経過。MDS の状況に特に著編はなく、現在も存命であり、外来にてフォローアップを実施している。断端部の上皮化は概ね良好であり、現在歩行訓練を実施している。