

重大事態の内容

【患者背景】

患者番号：10106

性別：男性

年齢：70歳(同意取得時69歳)

疾患名：慢性閉塞性動脈硬化症

合併症：高血圧・糖尿病・高脂血症・糖尿病性腎症・糖尿病網膜症・緑内障・白内障・心房細動・中心静脈閉塞症

アレルギー：あり(オムニパーク造影にて皮疹出現)

併用薬：ダニオール・パナルジン・ニューロタン・ノルバスク・プロサイリン・ガスターD・アクトス・ペイ
スン・プロスタンディン注・メイロン注・パルクス・セルベックス・アルロイドG・アルサルミン

【内容】

発現日：2002年6月22日

有害事象名：感染症

状況及び経過：

2002/06/21 8:00に38℃台の熱発出現。

輸液・抗生剤・解熱鎮痛剤で対応し、症状軽減傾向を認める。

(10:00血液データ：WBC 3210, plt 85000, Crnn 1.2, CRP 1.0)

2002/06/22 5:00に再度38℃台の熱発と呼吸困難感出現。

血液酸素飽和度の低下と血圧低下認め、酸素吸入開始し、輸液増量する。

11:00に末梢冷感を伴う血圧低下及び傾眠傾向を認め、中心静脈ルートを確保。下記血液データより、急性腎不全・DIC疑。心エコー上脱水を示唆する所見を得、輸液による尿量の確保に努める。白血球、CRPの著明な上昇を認め、感染症・熱発及びそれによる脱水に起因する全身状態の悪化と考えられた。

(11:00血液データ：WBC 13300, plt 35000, Crnn 4.5, CRP 25)

16:00意識レベルは清明なるも乏尿持続。PPF、イノバン開始し、尿量確保に努める。血小板減少よりDICを疑い、FOY、ATIII、ヘパリンを開始する。尿量は徐々に増加し、24:00には50ml/時間を確保。

2002/06/23 11:00血液データ：WBC 13500, plt 28000, Crnn 4.8

抗生剤・輸液・利尿剤・抗DIC製剤による治療を継続する。

意識は清明。尿量は確保され、血圧も維持されている。解熱傾向。

2002/06/24以降、意識は清明。尿量は確保され、血圧も維持されている。解熱傾向にあり、腎機能は徐々に改善。7/1の血液データにてWBC 3730, Crnn 1.1。CRPも低下傾向にある。

7/1現在、全身状態は良好である。

【原因】

本有害事象は、発熱による脱水に起因する血圧低下及びそれに伴う急性腎不全と考えられる。HGF の薬理作用として免疫系への関与・易感染性は報告されておらず、本件の誘因となった可能性のある敗血症性ショックに HGF 遺伝子投与が関与したとは考えにくい。また、最終遺伝子投与は 2001/10/17 であり、遺伝子投与後 2 週にいたるまで HGF 血中濃度の上昇がなかったことも確認されている。さらに注入された遺伝子プラスミドは約 1 ヶ月で破壊されることが種々の基礎的検討により報告されており、本件発症時期に至るまで遺伝子プラスミドが残存し血中 HGF 濃度を上昇させ、本件を惹起したとは極めて考えにくい。

本有害事象と HGF 遺伝子プラスミド投与との因果関係は否定的である。

FAX 送付のご案内

送付先:

厚生労働省大臣官房 厚生科学課

バイオテクノロジー専門官

広瀬 誠 様

西山 純一郎 様

TEL No. 03-5253-1111

FAX No. 03-3503-0183

発信人:

大阪大学医学部附属病院

老年高血圧内科

荻原 俊男

TEL No. 06-6879-3852

FAX No. 06-6879-3859

要件: 重大な事態の報告 (第一報)

送信枚数 2 枚

(表紙含む)

平成 14 年 6 月 23 日

 至急! ご返信ください ご確認ください ご参考まで

前略

本院で実施中の遺伝子治療臨床研究で実施中の患者において、重大な事態が認められましたので、第一報を以下の通りご報告致します。詳細は後日報告致します。

臨床研究の名称: HGF 遺伝子プラスミドを用いた末梢性血管疾患 (慢性閉塞性動脈硬化症・ビュルガー病) の治療のための遺伝子治療臨床研究

経 過: 第一ステージ: 投与6例目の患者 (69歳 男性 ASO)

2001年9月4日 予備投与実施 (投与量: 0.4mg)

2001年9月18日 治療投与1回目実施 (投与量: 2mg)

2001年10月17日 治療投与2回目実施 (投与量: 2mg)

2001年11月12日 重篤有害事象 (脳梗塞) の発現

(2001年11月28日 詳細報告済み) ⇒ 13, 12, 11

2001年12月22日 退院

2002年5月9日 血糖コントロール不良及び腫瘍マーカー上昇のため再入院 (腫瘍マーカーの上昇については精査を実施した結果、悪性腫瘍は認められていない。)

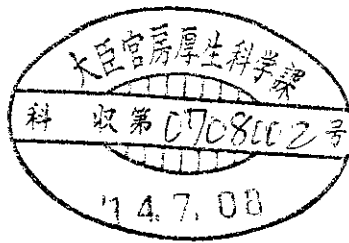
2002年6月21日 熱発が認められる。

2002年6月22日 感染症、脱水症、急性腎不全 (敗血症疑、DIC疑) の発現

草々

経過:

- 2002/06/21 8:00 に 38℃ 台の熱発出現。
輸液・抗生剤・解熱鎮痛剤で対応し、症状軽減傾向を認める。
(10:00 血液データ: WBC 3210, plt 85000, Crnn 1.2, CRP 1.0)
- 2002/06/22 5:00 に再度 38℃ 台の熱発と呼吸困難出現。
血液酸素飽和度の低下と血圧低下認め、酸素吸入開始し、輸液増量する。
11:00 に末梢冷感を伴う血圧低下及び傾眠傾向を認め、中心静脈ルートを確保。下記血液データより、急性腎不全・DIC 疑。心エコー上脱水を示唆する所見を得、輸液による尿量の確保に努める。
(11:00 血液データ: WBC 13300, plt 35000, Crnn 4.5, CRP 25)
16:00 意識レベルは清明なるも乏尿持続。PPF、イノバン開始し、尿量確保に努める。DIC 疑に対し、FOY、ATIII、ヘパリンを開始する。尿量は徐々に増加し、24:00 には 50ml/時間を確保。
- 2002/06/23 11:00 血液データ: WBC 13500, plt 28000, Crnn 4.8
抗生剤・輸液・利尿剤・抗 DIC 製剤による治療を継続する。



別紙様式第2

遺伝子治療臨床研究実施計画変更報告書

平成14年7月5日

厚生労働大臣 殿

実施施設	所在地	〒565-0871 大阪府吹田市山田丘 2-15
	名称	大阪大学医学部附属病院 電話番号：06-6879-5111（代表） FAX 番号：06-6879-5019
	代表者 役職名・氏名	大阪大学医学部附属病院 病院長 松田 暉 職印

下記の遺伝子治療臨床研究について、別添のとおり実施計画を変更したことを報告します。


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
HGF 遺伝子プラスミドを用いた末梢性血管疾患（慢性閉塞性動脈硬化症・ピュルガ一病）の治療のための遺伝子治療臨床研究	大阪大学医学部附属病院 老年・高血圧内科長 荻原 俊男

遺伝子治療臨床研究実施計画変更報告書

(受付番号)	初回申請年月日：1999年11月10日
--------	---------------------

研究の名称	HGF 遺伝子プラスミドを用いた末梢性血管疾患（慢性閉塞性動脈硬化症・ピュルガー病）の治療のための遺伝子治療臨床研究
研究実施期間	2001年5月9日から3年間

総括責任者	所属部局の所在地	〒565-0871 大阪府吹田市山田丘 2-15	
	所属機関・部局・職	大阪大学・医学部附属病院・老年・高血圧内科・科長	
	氏名	荻原 俊男 	
実施の場所	所在地	〒565-0871 大阪府吹田市山田丘 2-15	
	名称	大阪大学医学部附属病院	
	連絡先	大阪府吹田市山田丘 2-15 電話番号：06-6879-3850	
総括責任者以外の研究者	氏名	所属機関・部局・職	役割
	金田 安史	大阪大学大学院・医学系研究科・遺伝子治療学教授	プラスミド作成および管理、分子生物学的助言
	松田 暉	大阪大学医学部附属病院・心臓血管外科長	外科的診療の管理
	澤 芳樹	大阪大学医学部附属病院・心臓血管外科講師	外科的診療の管理、緊急時の担当
	森下 竜一	大阪大学大学院・医学系研究科・遺伝子治療学助教授	遺伝子治療病棟の管理
	青木 元邦	大阪大学医学部附属病院・老年・高血圧内科医員	患者の選定、薬剤投与、臨床観察
	大石 充	大阪大学医学部附属病院・老年・高血圧内科助手	患者の治療、薬剤投与、臨床観察
	山崎 慶太	大阪大学医学部附属病院・老年・高血圧内科医師	患者の治療、薬剤投与、臨床観察
	橋弥 尚孝	大阪大学医学部附属病院・老年・高血圧内科医師	患者の治療、薬剤投与、臨床観察
	牧野 寛史	大阪大学医学部附属病院・老年・高血圧内科医師	患者の治療、薬剤投与、臨床観察
	志水 秀郎	大阪大学医学部附属病院・老年・高血圧内科医師	患者の治療、薬剤投与、臨床観察
東 純哉	大阪大学医学部附属病院・老年・高血圧内科医師	患者の治療、薬剤投与、臨床観察	
若山 幸示	大阪大学医学部附属病院・老年・高血圧内科医師	患者の治療、薬剤投与、臨床観察	
村上 和司	大阪大学医学部附属病院・老年・高血圧内科医師	患者の治療、薬剤投与、臨床観察	

審査委員会が研究計画の変更を適当と認める理由	総括責任者以外の研究者の変更(1名減、2名増)のみであり、妥当と認める。	
	審査委員会の長の職名	氏名
	大阪大学医学部附属病院 第一内科長 大阪大学大学院医学系研究科病態情報内科学教授	堀 正二 印

研究の区分	<div style="display: flex; justify-content: space-around;"> 遺伝子治療臨床研究 遺伝子標識臨床研究 </div>		
研究の目的	<p>本遺伝子治療臨床研究では、代替療法のない末梢性血管疾患（慢性閉塞性動脈硬化症・ビュルガー病）患者を対象に血管新生因子である肝細胞増殖因子（hepatocyte growth factor : HGF）遺伝子プラスミド（以下「プラスミド」という。）の筋肉内注射を行い、本治療法の安全性と有効性を検討する。本臨床研究では、上記疾患により著しくQOLが障害されているが、内科的治療による改善がみられず、血行再建術の適応がなく将来肢趾切断が予想される患者を対象とする。多くの動物実験により、血管新生因子の投与は末梢性血管疾患において血流増加作用をもたらし、症状を改善することが示されている。本臨床研究の主たる目的は、ヒトHGF プラスミドの筋肉内投与の安全性の検討であり、併せて血管新生の状況についても把握することである。従って、本臨床研究は臨床試験の第I / II相に位置する。</p>		
対象疾患	末梢性血管疾患（慢性閉塞性動脈硬化症・ビュルガー病）		
変更時期	2002年6月6日		
変更内容	実施計画書における事項	変更前	変更後
	別紙（1）のとおり		
変更理由	実施計画書における事項：別紙（1）のとおり		
今後の研究計画	<p>第一ステージ：HGF 遺伝子プラスミドによる治療は最終投与後6カ月までは毎月、2年までは3カ月に一度、患者の臨床経過観察、血液生化学的検査、胸部レントゲン、血管造影等の検査を実施し、安全性と効果の確認を行う。</p> <p>第二ステージ：第一ステージの最終投与後2カ月の時点の結果を基に16例の患者にHGF 遺伝子プラスミド投与し安全性と治療効果の確認、有効用量の決定を行う。</p>		
これまでの研究結果及び研究結果の公表状況	<p>第一ステージでは6人の患者にHGF 遺伝子プラスミド投与を行い、最終投与後2カ月の時点での安全性及び効果を検討した。その結果、効果については5人の患者で種々のパラメーターにおいて改善が認められた。安全性については遺伝子治療において問題はなかった。</p>		

（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。

実施計画書 変更点一覧

実施計画書 における事項	変更前	変更後	変更理由
2-2. 総括責任者以外の研究者氏名及び担当する役割	<p>金田 安史 大阪大学大学院・医学系研究科・遺伝子治療学教授 プラスミド作成及び管理、分子生物学的助言</p> <p>松田 暉 大阪大学・医学部附属病院・心臓血管外科長 外科的診療の管理</p> <p>澤 芳樹 大阪大学・医学部附属病院・心臓血管外科講師 外科的診療の管理、緊急時の担当</p> <p>森下 竜一 大阪大学大学院・医学系研究科・遺伝子治療学・助教授 遺伝子治療病棟の管理</p> <p>青木 元邦 大阪大学医学部附属病院・老年・高血圧内科医員 患者の選定、薬剤投与、臨床観察</p> <p>大石 充 大阪大学医学部附属病院・老年・高血圧内科助手 患者の治療、薬剤投与、臨床観察</p> <p>山崎 慶太 大阪大学医学部附属病院・老年・高血圧内科医師 患者の治療、薬剤投与、臨床観察</p> <p>橋弥 尚孝 大阪大学医学部附属病院・老年・高血圧内科医師 患者の治療、薬剤投与、臨床観察</p> <p>牧野 寛史 大阪大学医学部附属病院・老年・高血圧内科医師 患者の治療、薬剤投与、臨床観察</p> <p>志水 秀郎 大阪大学医学部附属病院・老年・高血圧内科医師 患者の治療、薬剤投与、臨床観察</p> <p>東 純哉 大阪大学医学部附属病院・老年・高血圧内科医師 患者の治療、薬剤投与、臨床観察</p> <p>若山 幸示 大阪大学医学部附属病院・老年・高血圧内科医師 患者の治療、薬剤投与、臨床観察</p> <p>村上 和司 大阪大学医学部附属病院・老年・高血圧内科医師 患者の治療、薬剤投与、臨床観察</p>	<p>金田 安史 大阪大学大学院・医学系研究科・遺伝子治療学教授 プラスミド作成及び管理、分子生物学的助言</p> <p>松田 暉 大阪大学・医学部附属病院・心臓血管外科長 外科的診療の管理</p> <p>澤 芳樹 大阪大学・医学部附属病院・心臓血管外科講師 外科的診療の管理、緊急時の担当</p> <p>森下 竜一 大阪大学大学院・医学系研究科・遺伝子治療学・助教授 遺伝子治療病棟の管理</p> <p>青木 元邦 大阪大学医学部附属病院・老年・高血圧内科医員 患者の選定、薬剤投与、臨床観察</p> <p>大石 充 大阪大学医学部附属病院・老年・高血圧内科助手 患者の治療、薬剤投与、臨床観察</p> <p>山崎 慶太 大阪大学医学部附属病院・老年・高血圧内科医師 患者の治療、薬剤投与、臨床観察</p> <p>橋弥 尚孝 大阪大学医学部附属病院・老年・高血圧内科医師 患者の治療、薬剤投与、臨床観察</p> <p>牧野 寛史 大阪大学医学部附属病院・老年・高血圧内科医師 患者の治療、薬剤投与、臨床観察</p> <p>志水 秀郎 大阪大学医学部附属病院・老年・高血圧内科医師 患者の治療、薬剤投与、臨床観察</p> <p>東 純哉 大阪大学医学部附属病院・老年・高血圧内科医師 患者の治療、薬剤投与、臨床観察</p> <p>村上 和司 大阪大学医学部附属病院・老年・高血圧内科医師 患者の治療、薬剤投与、臨床観察</p> <p>栗波 仁美 大阪大学医学部附属病院・老年・高血圧内科医師 患者の治療、薬剤投与、臨床観察</p> <p>竹屋 泰 大阪大学医学部附属病院・老年・高血圧内科医師 患者の治療、薬剤投与、臨床観察</p>	異動に伴う人員 削除及び人員追加のため。