


第17回科学技術部会	資料
平成15年10月 2日	4-4

大阪大学医学部附属病院の遺伝子治療臨床研究
重大事態報告書

遺伝子治療臨床研究重大事態等報告書

平成 15 年 8 月 12 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 

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
HGF 遺伝子プラスミドを用いた末梢性血管（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	大阪大学医学部附属病院 老年・高血圧内科科長 （大阪大学大学院医学系研究科加齢医学教授） 荻原 俊男

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：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 (大阪大学大学院医学系研究科加齢医学教授)	
	氏名	荻原 俊男 印	
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	大阪大学医学部附属病院 老年・高血圧内科 電話番号：06-6879-3852 FAX 番号：06-6879-3859	
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・高血圧内科医師	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	
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	
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	
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	

審査委員会の意見

本有害事象は遺伝子治療対象肢の右第1趾・第3趾切断（壊死部分切除、necrectomy）。本症例は禁煙を守り最近まで外来通院中であった。遺伝子投与前から存在する第1趾潰瘍(3.2cm)、第3趾潰瘍(1.8cm)、第5趾潰瘍(0.8cm)のうち、第5趾の潰瘍は遺伝子1回目投与後3週後に消失した。しかし、治療投与後40週を経過して、第1趾潰瘍の長径は不変(3.2→3.3cm)ながら壊死が進行したこと、第3趾潰瘍の長径が増大(1.8→2.5cm)し壊死が進行したこと、疼痛レベルに改善がないこと、患者が趾切断を希望したことから、右第1趾・第3趾壊死部分の趾切断が施行された。術後は添付写真の通り経過順調である。本症例の動脈閉塞病変は足関節よりも末梢であり、ABIは評価の対象とならない。本症例は遺伝子投与2ヶ月後の有効性の判定では「不変」であり改善は認められていない。今回の足趾切断は壊死部分切除であり疾患自体の自然経過と考えられる。しかしながら遺伝子治療による病変の悪化が生じる可能性については、今後多くの症例を注意深く追跡する必要がある。

審査委員会の長の職名	氏名
大阪大学医学部附属病院 循環器内科・腎臓内科長 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 

研究の区分	<div style="display: inline-block; border: 1px solid black; border-radius: 10px; padding: 2px 5px;">遺伝子治療臨床研究</div> 遺伝子標識臨床研究
研究の概要	<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 / I I 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）
重大事態等の発生時期	2003年5月28日
重大事態等の内容及びその原因	<p><投薬時期> 治療投与1回目：2002年8月6日 治療投与2回目：2002年9月3日</p> <p>一日投与量（単位）： 治療投与：2mg(0.5mg×4)/day</p> <p><内容> 別紙のとおり</p> <p><原因> 別紙のとおり</p>
その後の対応状況	重篤な事象発生後 24 時間以内に院内に設置している遺伝子治療臨床研究審査委員会、適応・評価小委員会及び厚生労働省、文部科学省に報告を行った。

（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。

重大事態等の内容

【患者背景】

患者番号：10117

性別：女性

年齢：28歳

疾患名：ピュルガー症

合併症：接触性皮膚炎、歯冠周囲炎、不眠症

アレルギー：なし

併用薬：バイアスピリン錠、プロレナール錠、セルベックスカプセル、ガスターD錠、ボルタレンSRカプセル、フィブラストスプレー、ロキソニン錠、サイトテックス錠、マイスリー錠、プルゼニド錠、グリセリン浣腸液、ボルタレン坐剤、レペタン坐剤、フロモックス錠、ケルナックカプセル、パルクス、プロスタンディン、フェンタネスト、ワゴスチグミン、硫酸アトロピン。

【内容】

発現日：2003年5月28日

有害事象名：足趾切断（右第1趾・第3趾）

状況及び経過：

2002年8月6日 治療投与1回目実施（投与量：2mg）

2002年9月3日 治療投与2回目実施（投与量：2mg）

2002年12月18日 大阪大学医学部附属病院退院

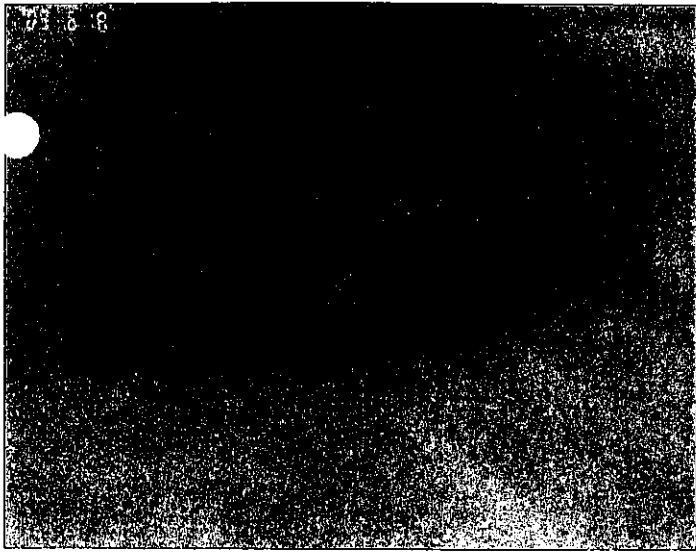
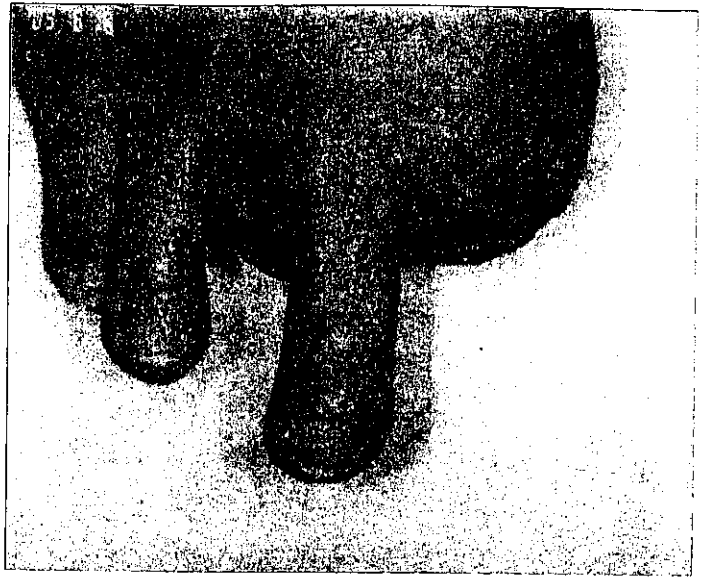
遺伝子投与後、遺伝子治療による潰瘍の縮小は認められず。

2003年 創部感染の徴候を認めるも保存的治療を継続。

2003年5月28日 潰瘍の著大な悪化・安静時疼痛の増悪はないものの、保存的治療では更なる改善は困難と考え、また患者本人の希望もあり、足趾切断（右第1趾・第3趾）を実施した。

【原因】

本有害事象は遺伝子治療対象肢の右第1趾・第3趾切断である。安静時疼痛の増悪なく、またCRP、WBCの上昇・熱発などの切迫壊死を示す所見もなく、本処置は待機的なものであり、治療の一環として切断術を施行している。潰瘍はやや増悪しているが、若年者における本疾患は一般的に進行性の病態を有しており、疾患自体の自然経過であると考えられ、遺伝子投与が悪影響を及ぼしたとは考えにくい。従って本有害事象と遺伝子治療との因果関係は否定的である。



2003. 6. 18

手術後

