

別紙様式第6

遺伝子治療等臨床研究重大事態等報告書

2018年5月25日

厚生労働大臣 殿

研究機関	所在地	佐賀市鍋島五丁目1番1号 (郵便番号：849-8501)
	名称	佐賀大学医学部附属病院 (電話番号：0952-34-2364 / 循環器内科) (FAX番号：0952-34-2089 / 循環器内科)
	代表者 役職名・氏名	佐賀大学医学部附属病院 病院長 山下 秀一 (職印)

下記の遺伝子治療等臨床研究について、重大な事態等が生じたので別添のとおり報告します。

記

遺伝子治療等臨床研究の課題名	研究責任者の所属・職・氏名
慢性動脈閉塞症（閉塞性動脈硬化症及びビュルガー病）を対象としたAMG0001の筋肉内投与による遺伝子治療	佐賀大学医学部附属病院 循環器内科 教授 野出 孝一

申請年月日	2018年5月25日
-------	------------

1. 基本情報

研究の名称	慢性動脈閉塞症（閉塞性動脈硬化症及びビュルガー病）を対象としたANG0001の筋肉内投与による遺伝子治療	
研究実施期間	先進医療Bの承認取得日から3年間	
多施設共同臨床研究	該当	非該当

2. 研究責任者及び研究機関に関する情報

研究責任者	所属部局の所在地	佐賀市鍋島五丁目1番1号（郵便番号：849-8501）	
	所属機関・部局・職	佐賀大学医学部附属病院 ・ 循環器内科 ・ 教授	
氏名	野出 孝一	(印)	
研究機関	所在地	佐賀市鍋島五丁目1番1号（郵便番号：849-8501）	
	名称	佐賀大学医学部附属病院	
	連絡先	佐賀大学医学部附属病院 循環器内科 （電話番号：0952-34-2364 / 循環器内科）	
研究責任者以外の研究者	氏名	所属機関・部局・職	役割
	尾山 純一	佐賀大学医学部循環制御学講座 教授	患者の選定、患者への説明及び 同意の取得、臨床観察、効果判定
	挽地 裕	佐賀大学医学部附属病院 循環器内科 准教授	患者の選定、患者への説明及び 同意の取得、臨床観察、効果判定
	井上 洋平	佐賀大学医学部循環制御学講座 助教	患者の選定、患者への説明及び 同意の取得、臨床観察、効果判定
	金子 哲也	佐賀大学医学部附属病院 循環器内科 医員	患者の選定、患者への説明及び 同意の取得、臨床観察、効果判定
	樂木 宏実	大阪大学医学部附属病院・ 老年・高血圧内科 教授	多施設共同臨床研究における全体の 総括
	南野 徹	新潟大学医歯学総合病院・ 循環器内科・教授	多施設共同臨床研究における 協力実施医療機関の総括
	古森 公浩	名古屋大学医学部附属病院・ 血管外科・教授	多施設共同臨床研究における 協力実施医療機関の総括
平田 健一	神戸大学医学部附属病院・ 循環器内科・教授	多施設共同臨床研究における 協力実施医療機関の総括	

	種本 和雄	川崎医科大学附属病院・ 心臓血管外科・教授	多施設共同臨床研究における 協力実施医療機関の総括
	佐田 政隆	徳島大学病院・ 循環器内科・教授	多施設共同臨床研究における 協力実施医療機関の総括
	檜垣 賢男	愛媛大学医学部附属病院・ 循環器・呼吸器・腎高血圧内科学・教授	多施設共同臨床研究における 協力実施医療機関の総括
外部 協力 者	山田 英	アンジェス MG 株式会社・ 代表取締役社長	AMG0001 の提供、品質試験の 実施、AMG0001 の品質、非臨床、 臨床データなどの情報提供

3. 総括責任者及び総括責任者が所属する研究機関に関する情報（多施設共同臨床研究に該当する場合は、以下の項目を記載すること。）

総 括 責 任 者	所属部局の所在地	大阪府吹田市山田丘2番15号（郵便番号：565-0871）
	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 ・ 教授
	氏 名	樂木 宏実
研 究 機 関	所 在 地	大阪府吹田市山田丘2番15号（郵便番号：565-0871）
	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 / 老年・高血圧内科）

4. 総括責任者以外の研究責任者及び当該研究責任者が所属する研究機関に関する情報（多施設共同臨床研究に該当する場合は、以下の項目を記載すること。）

研 究 責 任 者 ①	所属部局の所在地	新潟県新潟市中央区旭町通一番町754番地 (郵便番号：951-8520)
	所属機関・部局・職	新潟大学医歯学総合病院 ・ 循環器内科 ・ 教授
	氏 名	南野 徹
研 究 機 関 ①	所 在 地	新潟県新潟市中央区旭町通一番町754番地 (郵便番号：951-8520)
	名 称	新潟大学医歯学総合病院
	連 絡 先	新潟大学医歯学総合病院 循環器内科 (電話番号：025-227-2185 / 循環器内科)

研究 責任 者 ②	所属部局の所在地	愛知県名古屋市昭和区鶴舞町65番地 (郵便番号：466-8560)
	所属機関・部局・職	名古屋大学医学部附属病院 ・ 血管外科 ・ 教授
	氏 名	古森 公浩
研究 機関 ②	所 在 地	愛知県名古屋市昭和区鶴舞町65番地 (郵便番号：466-8560)
	名 称	名古屋大学医学部附属病院
	連 絡 先	名古屋大学医学部附属病院 血管外科 (電話番号：052-744-2224 / 血管外科)

研究 責任 者 ③	所属部局の所在地	兵庫県神戸市中央区楠町7丁目5-2 (郵便番号：650-0017)
	所属機関・部局・職	神戸大学医学部附属病院 ・ 循環器内科 ・ 教授
	氏 名	平田 健一
研究 機関 ③	所 在 地	兵庫県神戸市中央区楠町7丁目5-2 (郵便番号：650-0017)
	名 称	神戸大学医学部附属病院
	連 絡 先	神戸大学医学部附属病院 循環器内科 (電話番号：078-382-5846 / 循環器内科)


研究 責任 者 ④	所属部局の所在地	岡山県倉敷市松島577 (郵便番号：701-0192)
	所属機関・部局・職	川崎医科大学附属病院 ・ 心臓血管外科 ・ 教授
	氏 名	種本 和雄
研究 機関 ④	所 在 地	岡山県倉敷市松島577 (郵便番号：701-0192)
	名 称	川崎医科大学附属病院
	連 絡 先	川崎医科大学附属病院 心臓血管外科 (電話番号：086-462-1111 内線25517 / 心臓血管外科)

研究 責任 者 ⑤	所属部局の所在地	徳島県徳島市蔵本町2丁目50-1 (郵便番号：770-8503)
	所属機関・部局・職	徳島大学病院 ・ 循環器内科 ・ 教授
	氏 名	佐田 政隆
研究 機関 ⑤	所 在 地	徳島県徳島市蔵本町2丁目50-1 (郵便番号：770-8503)
	名 称	徳島大学病院
	連 絡 先	徳島大学病院 循環器内科 (電話番号：088-633-7851 / 循環器内科)

研究 責任 者 ⑥	所属部局の所在地	愛媛県東温市志津川 (郵便番号：791-0295)
	所属機関・部局・職	愛媛大学医学部附属病院 ・ 循環器・呼吸器・腎高血圧内科学 ・ 教授
	氏名	檜垣 實男
研究 機 関 ⑥	所在地	愛媛県東温市志津川 (郵便番号：791-0295)
	名称	愛媛大学医学部附属病院
	連絡先	愛媛大学医学部附属病院 循環器・呼吸器・腎高血圧内科学 (電話番号：089-960-5303 / 循環器・呼吸器・腎高血圧内科)

研究 責任 者 ⑦	所属部局の所在地	佐賀県佐賀市鍋島五丁目1番1号 (郵便番号：849-8501)
	所属機関・部局・職	佐賀大学医学部附属病院 ・ 循環器内科 ・ 教授
	氏名	野出 孝一
研究 機 関 ⑦	所在地	佐賀県佐賀市鍋島五丁目1番1号 (郵便番号：849-8501)
	名称	佐賀大学医学部附属病院
	連絡先	佐賀大学医学部附属病院 循環器内科 (電話番号：0952-34-2364 / 循環器内科)

5. 倫理審査委員会の見解

倫理審査委員会の 意見	本先進医療が実施されたのは今回の有害事象が生じる9ヶ月前であったことを含め、現時点では両者の因果関係は不明であるが、慎重な経過観察のもと試験継続可と判断する。	
	倫理審査委員会の長の職名	氏名
	佐賀大学医学部附属病院 遺伝子治療臨床研究審査委員会・委員長 血液・呼吸器・腫瘍内科 教授	木村 晋也 

6. 重大事態等の概要

研究の区分	治療に係る臨床研究	予防に係る臨床研究
研究の目的及び意義	<p>当該遺伝子治療臨床研究では、代替治療が困難な慢性動脈閉塞症（閉塞性動脈硬化症又はピュルガー病）患者を対象に、AMG0001を虚血肢の筋肉内に局所投与し、安静時疼痛（Fontaine分類 III度）及び潰瘍（Fontaine分類 IV度）の治療効果及び安全性を探索的に検討することを目的とする。</p> <p>AMG0001は、大阪大学により創成された血管新生促進作用を有する難治性の虚血性疾患治療薬である。大阪大学医学部附属病院において、AMG0001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）を対象とした遺伝子治療臨床研究が22例で実施された。その結果、当該疾患に対する有効性が示唆され、安全性に関しても臨床問題となる副作用は認められなかった。その後の開発は、アンジェス株式会社（本社：大阪府茨木市、以下「アンジェス社」）により実施されている。</p> <p>アンジェス社では、2008年3月27日に「重症虚血肢（安静時疼痛、潰瘍）を有する閉塞性動脈硬化症・ピュルガー病」を効能及び効果として製造販売承認申請した。当該承認申請における有効性を示す主たる臨床試験として、「閉塞性動脈硬化症を対</p>	

	<p>象としたプラセボ対照無作為化二重盲検比較試験」が実施され、安静時疼痛及び潰瘍症状の改善効果が認められた。しかし、患肢温存について対照群と有意差が得られず、治療薬の効能の位置付けについて真の効能は患肢が温存できることであるべきとする当時のPMDAとの見解の間で合意に至らず、臨床試験のデータ不足ということでアンジェス社は2010年9月17日に当該製造販売承認申請を取下げた。</p> <p>以上の経緯からAMG0001ははまだ薬事承認に至っていないが、これまでの臨床試験の結果からは、安静時疼痛及び潰瘍の改善効果が得られることは十分に期待できると考えられる。しかし、アンジェス社では、海外での追加第III相臨床試験の実施中であり、国内で臨床試験を企業として実施する方針は当面ないという状況である。よって、今回、医師が主導する形で当該遺伝子治療臨床研究を実施し、AMG0001の末梢性血管疾患に対する安静時疼痛及び潰瘍改善効果を再検討することで、今後の開発の参考となるデータを得ることを目指している。</p>
<p>対象疾患及びその選定理由</p>	<p>当該遺伝子治療臨床研究では、薬物治療抵抗性で、外科的治療の適用が困難な慢性動脈閉塞症（閉塞性動脈硬化症又はピュルガー病）患者のうち、安静時疼痛（Fontaine分類III度）又は潰瘍（Fontaine分類IV度）を有するCLI患者が対象となる。当該CLI患者においては、QOLが著しく損なわれ、生命予後も不良であることが報告されている。</p> <p>特に、薬物治療抵抗性で、外科的治療の適用が困難なCLI患者では、標準治療が確立しておらず、新規治療法の開発が期待されている。</p> <p>以上のことから、安静時疼痛（Fontaine分類III度）又は潰瘍（Fontaine分類IV度）を有する薬物治療抵抗性で、外科的治療の適用が困難な慢性動脈閉塞症（閉塞性動脈硬化症又はピュルガー病）患者を当該遺伝子治療臨床研究の対象疾患として選定することは妥当であると考えている。</p>
<p>実施方法</p>	<p>AMG0001は、Invitrogen（米国インビトロジェン）が製造しているプラスミドDNAベクターであるpVAX1を基本骨格としている。pVAX1の主な用途はDNAワクチンであり、高い遺伝子導入効率及び遺伝子発現効率を意図しているのみならず、不要の配列を極力排除することで、プラスミドが宿主染色体に取り込まれることや、他の細胞内エレメントとの作用がないよう考慮されている。pVAX1はサイトメガロウイルス由来のプロモーター及びエンハンサー領域を有しており、その下流に組み込まれたヒトのHGF遺伝子（cDNA）は、導入された細胞において強力に発現し、HGFたん白質が安定して産生される。また、HGF遺伝子の下流にはウシ成長ホルモン遺伝子由来のポリA付加シグナルが存在し、HGF mRNAの安定性、ひいてはHGFたん白質の発現を向上させる働きがある。ヒトHGF cDNA以外に新たに挿入された連結部分の塩基配列についても、有害塩基配列やヒト遺伝子との相同性の高い配列は含まれていない。</p> <p>遺伝子導入方法は、以前アンジェス社により実施されたバージャー病を対象とした一般臨床試験に準拠し、AMG0001を日局生理食塩液で希釈し、対象肢の虚血部位に対して1部位あたり0.5 mgずつ8部位（合計4.0 mg）に筋肉内投与する。投与は4週間の間隔をあけて2回行う。治療期8週後において改善傾向が認められない場合には、更に3回目の投与を実施する。有効性及び安全性の評価は、AMG0001の1回目投与12週後に行う。</p>
<p>重大事態等の発生時期</p>	<p>佐賀大学医学部附属病院の症例患者に対して、2018年5月2日、他院より診療情報提供書入手し、下記情報を報告する。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・2018年4月 右母趾・第3趾先端の壊疽に対し、趾神経ブロック下で右母趾・第3趾断端形成術を施行。右母趾及び第3趾の各基節骨の基部を一部残し、切断・縫合。 。 ・2018年5月 創縁の壊死は認められず。 ・2018年3月 測定の血流評価について以下提供する。 <p>【ABI】 右：1.02、左：0.97</p>

	<p>【SPP】</p> <p>右：83（足背）/35（足底）、88/71（下腿）、114/91（大腿） 左：102（足背）/66（足底）、79/71（下腿）、109/84（大腿）</p> <p>当該患者に対しては、下記のとおりプロトコール治療が実施されている。</p> <p>2017年4月 同意取得 2017年5月 試験薬初回投与（治療期間1週） 2017年6月 初回投与日から27日後に試験薬2回目投与（治療期間4週） 2017年7月 初回投与日から55日後に試験薬最終投与（3回目投与）（治療期間8週） 2017年7月 初回投与日から83日後に後観察期間12週後 2017年11月 初回投与日から188日後に追跡調査（初回投与後6箇月）</p>
重大事態等の内容及びその原因	<p>佐賀大学医学部附属病院で実施している本遺伝子治療臨床研究において、重大事態「右母趾及び第3趾断端形成術」（治療のための入院または入院期間の延長が必要となるもの）が発生した。2017年5月AMG0001が初回投与された。また、2017年6月に2回目投与、2017年7月に最終投与（3回目投与）が行われた。医師の意見としては、「詳細不明のため現時点で早急に判断できず不明とする。」としている。</p>
その後の対応状況	<p>今後、詳細な情報を入手しつつ、当該事象に関するフォローアップを引き続き行っていく。</p> <p>現時点において当該重大事態情報については、試験物概要書の別冊で本遺伝子治療臨床研究の関係者に周知することで問題ないと判断しており、実施計画書及び同意説明文書の改訂までは必要ないと考えている。</p> <p>なお、他の国内外のAMG0001を使用した臨床試験において報告された事象以外の副作用（心筋虚血）が発現する可能性があることを実施計画書、試験物概要書及び同意説明文書で説明し、被験者へのリスク開示も実施している。</p> <p>本遺伝子治療臨床研究における重大事態の発現には、今後とも引き続き十分に留意し、慎重な試験運営を継続する。</p>

備考 （共同研究機関の実施状況等）	<p>目標症例6例のうち、6例に被験物AMG0001の投与が完了している。当該6例において、愛媛大学医学部附属病院にて発現した右下腿骨遠位部骨折、脳梗塞（いずれも同一被験者）、佐賀大学医学部附属病院にて発現した早期胃癌、心破裂及び当該重大事態を除き、特段、問題となる有害事象等は認められていない。また、現在、試験物が投与されている被験者はいない。</p> <p>現在、本遺伝子治療臨床研究が実施されている医療機関は、大阪大学医学部附属病院、新潟大学歯学総合病院、神戸大学医学部附属病院、徳島大学病院、愛媛大学医学部附属病院、佐賀大学医学部附属病院の6施設である。</p> <p>2018年5月2日に各研究機関にメールで当該重大事態が報告され、各研究機関の長に報告が行われている。</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. この報告書は、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. 各項目数行程度で簡潔に記載すること。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. 多施設共同臨床研究に該当する場合は、備考欄に共同研究機関における本重大事態等への対応状況を記載すること。