

遺 伝 子 治 療 等 臨 床 研 究 重 大 事 態 等 報 告 書

2018 年 4 月 10 日

厚生労働大臣 殿

研 究 機 関	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 (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

別紙様式第6の別添

遺 伝 子 治 療 等 臨 床 研 究 重 大 事 態 等 概 要 書

申 請 年 月 日	2018 年 4 月 10 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 AMG0001 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	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）	
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 實男	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	愛知県名古屋市中区鶴舞町 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	愛知県名古屋市中区鶴舞町 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 寛男
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	因果関係を積極的に否定しうる根拠が認められず、「なし」とは判断できないため因果関係「あり」と考えるが、慎重な経過観察のもとでの研究継続は可能であると判断した。	
	倫 理 審 査 委 員 会 の 長 の 職 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	氏 名 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	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ビュルガー病）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。	
	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・ビュルガー病）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。	

	以上の経緯から AMG0001 はい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。
対 象 疾 患 及 び そ の 選 定 理 由	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ビュルガー病）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。 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。 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ビュルガー病）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。
実 施 方 法	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 週間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 週間後に行う。
重 大 事 態 等 の 発 生 時 期	投与日 2017 年 5 月を起点として、それから 4 週間おきに、合計 3 回の投与が行われた。 最終投与日から 151 日後に急性心筋梗塞による心破裂の診断で緊急入院になった。 2018 年 2 月、長崎大学病院泌尿器科より上記内容を含む診療情報提供書を入手し、最終投与日から 226 日後に重大事態と判断した。
重 大 事 態 等	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「急性心筋梗塞による心破裂」（死亡につながるおそれのある症例）が発生した。

の内容及びその原因	・最終投与日から151日後にショック状態にて長崎大学病院に搬送となり、精査にて急性心筋梗塞による心破裂の診断にて長崎大学病院心臓血管外科にて緊急入院、緊急手術施行。 ・その後リハビリ等長期入院となり、全身状態回復を確認。 ・最終投与日から176日後、内シャント再建術施行（上記エピソードにて内シャント閉塞のため）。 現在はその後の創部離開の治療目的に長崎大学病院循環器内科にて入院中。 医師の意見としては、第2報から得られた情報を精査したが、因果関係を積極的に否定しうる根拠が認められず、「なし」とは判断できないため因果関係「あり」と考える。 また、詳細情報が集積されたため、本報告をもって最終報告とする。
その後の対応状況	2018年3月15日付け診療情報提供書より、急性心筋梗塞による心破裂については心破裂修復術が施行され、当該症例患者の容態が安定したと判断し、本報告をもって最終報告とする。 2018年3月5日、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で本先進医療の継続が承認された。 また、他の国内外のAMG0001を使用した臨床試験において、「心筋梗塞」は認められないものの、因果関係が否定できない「心筋虚血」が3件認められたことを実施計画書、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。 したがって、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。 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。

備考 (共同研究機関の実施状況等)	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、急性心筋梗塞による心破裂（いずれも同一被験者）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。 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、新潟大学医歯学総合病院、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。 2018年2月14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。
----------------------	---

(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。