

遺伝子治療等臨床研究に関する実施施設からの報告について

【愛媛大学医学部付属病院】

課題名： 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

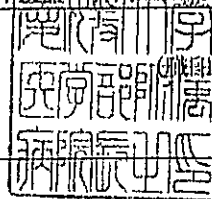
○ 重大事態等報告書・・・・・・・・・・・・・・・・ P. 1

遺 伝 子 治 療 等 臨 床 研 究 重 大 事 態 等 報 告 書

2017 年 11 月 21 日

厚生労働大臣 殿

研 究 機 関	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 (電話番号：089-960-5303 / 循環器・呼吸器・腎高血圧内科学) (FAX番号：089-960-5306 / 循環器・呼吸器・腎高血圧内科学)
	代 表 者 役職名・氏名	愛媛大学医学部附属病院 病院長 三浦 裕正



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	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 檜垣 實男

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 2017 年 // 月 日 / 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	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	
研 究 機 関	氏 名	檜垣 實男 	
	所 在 地	愛媛県東温市志津川（郵便番号：791-0295）	
研 究 機 関	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・腎高血圧内科学）	
研 究 責 任 者 以 外 の 研 究 者	氏 名	所 属 機 関 ・ 部 局 ・ 職	役 割
	大蔵 隆文	愛媛大学大学院医学系研究科・ 地域救急医療学講座・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
	池田 俊太郎	愛媛大学医学部附属病院・ 循環器・呼吸器・腎高血圧内科学・講師	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
	西村 和久	愛媛大学医学部附属病院・ 循環器・呼吸器・腎高血圧内科学・講師	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
	鈴木 純	愛媛大学医学部附属病院・ 循環器・呼吸器・腎高血圧内科学・講師	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 勝次	愛媛大学医学部附属病院・ 循環器・呼吸器・腎高血圧内科学・講師	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
	八杉 巧	愛媛大学医学部附属病院・ 看護学専攻 基盤・実践看護学・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
	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	新潟大学歯学部総合病院・ 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
	野出 孝一	佐賀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
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	当該重大事態について、愛媛大学医学部附属病院遺伝子治療臨床研究審査委員会において審査され、因果関係を否定している事は妥当だと判断し、研究継続に問題は無いと承認した。	
	倫 理 審 査 委 員 会 の 長 の 職 名	氏 名
	愛媛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 分子・機能糖尿病内科 学 教授	大澤 春彦 (印)

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MC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。
重 大 事 態 等 の 発 生 時 期	愛媛大学医学部附属病院の当該被験者は2016年10月7日に最終投与（3回目投与）が行われ、2016年11月10日に後観察期間が終了し、2017年10月10日現在、追跡調査期間中であった。2017年10月10日に電話にて当該被験者の状況について確認を行ったところ、右足首骨折したため2017年10月7日に他院へ入院となった旨の情報を入手していたが、2017年10月23日入院先の医療機関より書簡にて入手した情報より重大事態情報を新たに入手した。

重大事態等の
内容及びその原因

2017年10月10日に電話にて当該被験者の状況について確認を行ったところ、車椅子移乗時、足板に右足を挟み右足首骨折したため2017年10月7日に他院へ入院となった旨の情報を入手した。2017年10月23日に既報告済みの重大事態報告（右足首骨折）に関する診療情報を他院より書簡にて入手した際、下記の情報を新たに入手したため報告する。

診断名：脳梗塞

状況：2017年10月6日、車椅子乗車中に右足をはさんで受傷し、翌日救急車にて搬送受診し入院となった。10月13日頃から全身状態が増悪し、頭部CTにて多発性脳梗塞と診断した。

その後症状が悪化し10月15日午前9時永眠された。

2017年11月8日、他院より当該被験者の死亡に至る追加情報を入手したため、詳細を以下に報告する。

他院担当医の見解

入院後の経過は良好であったが、2017年10月13日頃から食思不振、傾眠傾向にあり意識レベルも低下していた。頭部CT検査では多発性脳梗塞を指摘されているが、明らかな病変は認められなかった。（2017年10月13日）。2017年10月15日未明に症状が急変し、意識喪失、呼吸停止の状態となった。2017年10月15日9:00AM、永眠された。

診療記録_整形外科（2017年10月15日）

6:10 意識レベル低下にてDr callあり 自発呼吸あるが呼びかけに反応しない。

痛み刺激でも反応なし いびきあり

BP 153/58mmHg P70 BT38℃ SaO2 93% BS 137

四肢自動運動なし 瞳孔中等度 偏位なし 左右差なし

ラテックでroot確保 血ガス・採血・頭部CT・胸写

7:20 自発呼吸減弱しエアウェイ挿入しアンビューバックにて呼吸助助→自発呼吸回復

病状説明:今朝より意識レベル低下あり 呼びかけや痛み刺激でも反応なし 四肢運動なし

脳梗塞が疑われるが、頭部CTでは今のところは明らかな脳出血・新鮮梗塞なし 脳梗塞のCTではすぐにはわからない

頭部CT: 10/13と比較し著変なし 明らかな出血なし

診療記録_内科（2017年10月15日）

6:10頃から意識レベル低下

瞳孔散大気味、頭部CTにて出血(-)

→ラジカット、キサンボン開始されている

No-CPRにて同意されている

8:50頃 VT波形 モニターにて確認 JCS-300程度

9:00 瞳孔散大、聴診にて心呼吸停止確認

永眠される

医師の意見としては、CT所見では明らかな脳出血、新規の脳梗塞病変は明らかでなかったが、臨床的に脳梗塞と診断され、ラジカット及びキサンボンの投与が開始され、その治療の過程で死亡に至ったと判断され、因果関係はないと考える。

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	当院では当該被験者以外に本試験に登録された被験者はおらず、被験者死亡のためその後の対応状況については特記なしとする。 当該重大事態については、試験物との因果関係は否定されているため、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の有害事象の発現には、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例に試験物AMG0001の投与が完了している。当該6例において、当該重大事態及び2017年9月14日に報告した佐賀大学医学部附属病院での重大事態（早期胃癌）及び当院での重大事態（右足首骨折）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研究機関は、大阪大学医学部附属病院、新潟大学医学部総合病院、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。 2017年10月24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。