

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

【千葉大学医学部附属病院】

課題名 : 切除不能悪性胸膜中皮腫を対象とした NK4 遺伝子発現型
アデノウイルスベクターによる臨床研究

- 重大事態等報告書① P. 1
- 重大事態等報告書② P. 7

【大阪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. 13

【九州大学病院】

課題名 : 神経栄養因子（ヒト色素上皮由来因子：hPEDF）遺伝子搭載
第3世代組換えアフリカミドリザル由来サル免疫不全ウイ
ルスベクターの網膜下投与による網膜色素変性に対する
視細胞保護遺伝子治療臨床研究

- 重大事態等報告書 P. 21

遺伝子治療等臨床研究重大事態等報告書

平成29年3月30日

厚生労働大臣 殿

研究 機 関	所在地	千葉市中央区亥鼻1-8-1 (郵便番号260-8677)
	名称	千葉大学医学部附属病院 (電話番号 043-222-7171) (FAX番号 043-224-2687)
	代表者 役職名・氏名	千葉大学医学部附属病院長 山本 修一 (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
切除不能悪性胸膜中皮腫を対象としたNK4遺伝子発現型アデノウイルスペクターによる臨床研究	千葉大学大学院医学研究院 呼吸器内科学・教授 巽 浩一郎

遺伝子治療等臨床研究重大事態等概要書

申請年月日	平成23年10月27日
	一部修正 平成28年7月1日
	一部修正 平成28年8月15日
	一部修正 平成28年9月15日

1. 基本情報

研究の名称	切除不能悪性胸膜中皮腫を対象としたNK4遺伝子発現型アデノウイルスベクターによる臨床研究	
研究実施期間	平成25年8月22日から平成30年8月21日まで	
多施設共同臨床研究	該当	<input type="checkbox"/> 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	千葉県千葉市中央区亥鼻1-8-1 (郵便番号260-8670)	
	所属機関・部局・職	千葉大学大学院医学研究院・呼吸器内科学・教授	
研究機関	氏名	巽 浩一郎 	
	所在地	千葉県千葉市中央区亥鼻1-8-1 (郵便番号260-8677)	
研究責任者以外の研究者	名称	千葉大学医学部附属病院	
	連絡先	千葉県千葉市中央区亥鼻1-8-1 (郵便番号260-8670) 千葉大学大学院医学研究院・呼吸器内科学 (電話番号043-222-7171 内線5471)	
研究責任者以外の研究者	氏名	所属機関・部局・職	役割
	廣島 健三	東京女子医科大学大学院医学研究院・診断病理学・教授	病理学的診断、治療効果判定
	多田 裕司	千葉大学大学院医学研究院・呼吸器内科学・講師	患者の選定、患者への説明及び同意の取得、臨床研究の実施
	由佐 俊和	千葉労災病院・副院長・アスベスト疾患センター長	患者の選定、治療効果判定
	瀧口 裕一	千葉大学大学院医学研究院・先端化学療法学・教授	患者の選定、患者への説明及び同意の取得、臨床研究の実施
	北村 淳史	聖路加国際病院・呼吸器内科・医師	患者の選定、治療効果判定
	北園 美弥子	多摩総合医療センター・呼吸器内科・医師	患者の選定、治療効果判定
	北園 聡	がん研有明病院・呼吸器センター・副院長	患者の選定、治療効果判定
	岩澤 俊一郎	千葉大学医学部附属病院・臨床腫瘍部・講師	患者への説明及び同意の取得、患者の選定、臨床研究の実施
	芦沼 宏典	千葉県がんセンター・呼吸器内科・医師	患者の選定、治療効果判定
田川 雅敏	千葉県がんセンター・がん治療開発グループ・部長、千葉大学大学院医学研究院・分子腫瘍生物学・客員教授	生物学的反応の検討、治療効果判定	
新行内 雅斗	千葉県がんセンター・呼吸器内科・部長	患者の選定、治療効果判定	

島田 英昭	東邦大学大森病院・一般消化器外科・教授、 千葉大学医学部附属病院・疾患プロテオミクス研究部門・客員教授	生物学的反応の検討、治療効果判定
松下 一之	千葉大学大学院医学研究院・分子病態解析学 ・准教授	ベクターの作製・保存・調製、生物学的反応の検討、治療効果判定
白川 利朗	神戸大学大学院・先端医療学分野・教授	ベクターの作製・保存
鈴木 貴明	千葉大学医学部附属病院・薬剤部・副部長	ベクターの保存・調製
今井 千晶	千葉大学医学部附属病院・薬剤部・薬剤師	ベクターの保存・調製
松本 邦夫	金沢大学がん研究所・腫瘍動態制御研究分野 ・教授	生物学的反応の検討

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	(郵便番号)
	所属機関・部局・職	
	氏 名	
研究機関	所 在 地	(郵便番号)
	名 称	
	連 絡 先	(電話番号)

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	(郵便番号)
	所属機関・部局・職	
	氏 名	
研究機関①	所 在 地	(郵便番号)
	名 称	
	連 絡 先	(電話番号)

5. 倫理審査委員会の見解

倫理審査委員会の見解	本症例は低用量のアデノウイルスベクターを投与した3例目の症例である。NK4遺伝子発現型アデノウイルスベクター投与後、ウイルスの排泄は検出されず、また研究期間中に特段の有害事象はなかった。今回の死亡については、遺伝子治療との直接の因果関係は認められず、原疾患の進行によるものと判断される。今後とも十分なフォローアップ体制を維持し、当該研究を進めることを各研究者に要望する。	
	倫理審査委員会の長の職名	氏 名
	千葉大学医学部附属病院 遺伝子治療等臨床研究審査委員会 委員長	桑原 聡 (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	<p>HGF (hepatocyte growth factor) は癌-間質相互作用のメディエーター等として様々な癌の浸潤・転移に関わり、またVEGF (vascular endothelial growth factor)、bFGF (basic fibroblast growth factor) などとともに腫瘍血管新生因子として同定されている。NK4はHGFα鎖由来の分子で、HGFとその受容体であるc-Metとの結合を阻害する。その結果NK4はHGF/c-Metのシグナル伝達を阻害し、当該分子の機能を阻害する。さらにNK4はVEGF、bFGFによる血管新生作用も阻害することが知られている。本研究は、HGF/c-Metのシグナル伝達や血管新生がその進展に関与している悪性胸膜中皮腫に対して、NK4遺伝子を発現するアデノウイルスベクター (Ad5CMV-NK4) を使用し、当該疾患に対する当該遺伝子治療の安全性及び有用性を検討することを目標としている。すなわち本臨床研究は、切除不能で化学療法無効あるいは化学療法拒否の悪性胸膜中皮腫症例に対する、Ad5CMV-NK4胸腔内投与の臨床研究であり、当該遺伝子治療の安全性を検討し、さらに局所の抗腫瘍効果を検討することにある。また、癌に伴う病的状態に対してQOL (Quality of Life) の評価、疼痛の評価、Performance Statusの評価をおこない、その改善効果も評価する。さらに、治療群の病理標本及び試料が採取可能であれば、病理組織学的及び分子生物学的解析を行う。</p>	
対象疾患及びその選定理由	<p>悪性胸膜中皮腫は体腔内面を広く覆う漿膜に発生する腫瘍で、胸膜、腹膜、心膜や稀に精巣鞘膜からも発生する。疫学的研究から悪性胸膜中皮腫はアスベスト曝露が主因であり、曝露から平均38年にわたる長期の潜伏期間を経て発症する。多くの場合患者は高齢者であり呼吸機能が低下している例も多い。また典型的な症状を欠くこともあって、早期発見が困難な疾患である。過去のアスベスト使用量と悪性胸膜中皮腫の潜伏期を考慮すると、米国では患者発生のピークを過ぎたと推測されるが、欧州諸国、豪州、及び日本では、今後も症例数の増加が継続することが考えられ、欧州と日本では2025年頃をピークに累計死亡者数がそれぞれ、25万人及び10万人と予測されている (New Engl J. Med., 353: 1591-1603, 2005)。さらにアスベストが現在も使用され、しかもその使用量が増加している経済新興国 (中国、インドなど) では今後とも患者数が増加する事が予想されている。このように悪性胸膜中皮腫は今後、重要性を増す疾患でありながら、アスベスト曝露後の悪性胸膜中皮腫発症の予防法が知られておらず、簡便かつ有用な診断法に乏しく早期発見が困難であり、さらに本疾患は有効な治療法が確立されておらず、現実の臨床症例の多くは進行例であり治療の選択肢が非常に限られている。</p> <p>悪性胸膜中皮腫は、びまん性に胸腔内に進展するため、外科的切除や放射線療法にはおのずと限界がある。手術は腫瘍の進展が一侧の胸腔内に留まりリンパ節転移、遠隔転移を有さない早期症例が適応とされるが、切除境界が決定し難く胸膜肺全摘術という侵襲の強い術式となり、このため術後の呼吸不全などが起こりやすく患者のQOLが著しく低下する。また、術後の局所再発も高頻度で外科療法のみでの根治性を期待することは困難である。放射線治療に関しても、悪性胸膜中皮腫自体が放射線抵抗性であり、腫瘍の進展形式から照射野が広範になるため、呼吸機能の低下を伴う上に、放射線性肺臓炎や心膜炎なども危惧される。したがって放射線治療は術後療法又は疼痛緩和等の目的で施行されるにすぎない。以上のように上記の治療法には限界があることから、大半の症例では化学療法が施行されている。これまでもアンストラサイクリン系を初め多くの薬剤が検討されてきたが、単剤で10%以上の奏効率を示すものは数少なく、比較的有効とされた薬剤も少数例での第II相臨床試験であるために、エビデンスレベルは必ずしも高くない。しかし、その中であってシスプラチン+ペメトレキセド併用とシスプラチン単剤の第III相比較試験の結果、併用群が単剤使用群に比べて、奏効率、無増悪期間中央値、生存期間中間値とも優れており (H3EMCJMCH 試験、J. Clin. Oncol., 21: 2636-2644, 2003)、シスプラチン+ペメトレキセドが化学療法における第一選択薬剤となっている。</p>	

	<p>現在、この両剤を用いた化学療法に放射線、手術を含めた multimodality treatment の有効性が検討されているが、それ以外の治療法の開発も当該疾患の治療選択肢を広げることに大いに貢献できるはずである。悪性胸膜中皮腫は幸いにも遠隔転移が少なく、胸腔内に浸潤をきたすために、本研究で使用するウイルスベクターによる遺伝子治療の利点を生かしやすい。すなわち胸腔内投与したウイルスベクター製剤は、拡散せず閉鎖空間である胸腔内に留まり、その結果腫瘍との接触時間が増加し遺伝子導入効率が上昇する。しかも胸腔内は陰圧のためウイルスベクターは胸腔内全域に行き渡り、播種病変に対してもじゅうぶんに接触が可能である。またウイルスベクターに対する抗体産生は通常の投与経路と比較しても大差なく (Hum. Gene Ther., 9:2121-2166, 1998, Mol. Ther., 18:852-860, 2010)、さらに胸腔内投与ではアデノウイルスベクターの特性である肝への過剰な集積が起こりにくく、肝障害が少ないと想定される。また、悪性胸膜中皮腫の進展には血管新生が深く関与しており、この阻害が当該疾患に対して抗腫瘍効果を発揮できると想定している。</p>
実施方法	<p>選択基準に合致し、除外基準に合致した被験者を除外して選定する。被験者数は、有害事象の有無によって異なるが、低用量 (1×10^{10} vp)、中用量 (1×10^{11} vp)、高用量 (1×10^{12} vp) の3群を設定し、目標症例数はそれぞれ、低用量群 (1×10^{10} vp) : 3症例、中用量群 (1×10^{11} vp) : 3症例、高用量群 (1×10^{12} vp) : 3症例である。基本的には合計9例で投与量増量試験を行うが、重篤な有害事象によっては各症例6例とし、最大で18例となる。</p>
重大事象等の発生時期	平成29年3月12日
重大事象等の内容及びその原因	<p>内容：被験者の死亡 原因：原疾患である悪性中皮腫の増悪</p> <p>1. 遺伝子治療実施前の経過 性別:男性 年齢:70歳 既往歴:特記すべきことなし 喫煙歴:22-50歳50本/日職歴:鉄鋼会社勤務で石綿曝露歴あり 主訴:胸部圧迫感</p> <p>現病歴:平成25年7月初旬に健診の胸部X線撮影で胸水を指摘された。前医の胸水細胞診にてClass V、悪性胸水の診断を受け、同年8月中旬に胸腔鏡下胸膜生検を施行。二相型の悪性胸膜中皮腫の病理診断となった。同日本人、家族に病名告知された。平成25年9月に一次治療の標準治療である cisplatin+pemetrexed を6コース施行したが、最終コースでPD (progressive disease) が確認され、平成26年6月から二次治療の化学療法の gemcitabine+vinorelbine 併用レジメンに変更した。その後、平成27年10月まで合計16コース施行した。効果はSD (stable disease)。しかし倦怠感、体調不良などの症状が顕著となり、本人が化学療法の中断を希望され、本臨床研究に参加されることになった。</p> <p>臨床研究前の検討: Performance status: 1。心電図:特記すべき所見なし。 感染症: HBS 抗原、HCV 抗体、HIV 抗体、HTLV、TPHA すべて陰性。 腫瘍マーカー: CEA2.2 (陰性)、cyfra7.5 (陽性:悪性中皮腫でも上昇する)、他の肺癌のマーカーは陰性。 胸部CT: 右胸腔を全周囲性に覆う腫瘍を認める。間質性肺炎の所見なし。</p> <p>2. 遺伝子治療実施後の経過 平成27年12月7日千葉大学医学部附属病院に入院し、12月9日胸水の排出を確認した上で、右胸腔内にウイルスベクター (Ad5CMV-NK4: 1×10^{10} virus particles) を生理食塩水に溶解して経胸壁的に胸腔内に投与した。薬剤投与前後でバイタルサイン等に異</p>

	<p>常はなかった。投与当日のみ穿刺部位に軽度の鈍痛 (grade I) あったものの翌日には消失した。平成27年12月10日の検査で血液毒性、非血液毒性、肝機能障害、腎機能障害、間質性肺炎、心電図異常を認めなかった。アデノウイルスベクター排泄 (血液、唾液、尿) が陰性であることを複数回確認し、平成27年12月17日千葉大学医学部附属病院を退院した。</p> <p>平成27年12月21日、12月28日、28年1月6日に千葉大学医学部附属病院外来を受診。疼痛を含め特段の症状はなく、理学的所見に著変はなく、検査所見も肝機能を含めて異常を認めなかった。平成28年1月6日評価目的でCTスキャンを実施し、修正RECISTによる測定ではSDであった。その後、紹介元の埼玉赤十字病院へ転院となり経過観察をしていたがPDが確認され、gemcitabine+vinorelbine併用を3コース、引き続き carbo platin+pemetrexed+bevacizumabを6コース施行されPRであった。しかし、プラチナ含有レジメンによる、骨髄抑制などの有害事象が無視できなくなり、nab-pacritaxel+ bevacizumabに変更となった。その後消化管出血がありbevacizumabが使用できず、nab-pacritaxel単剤で投与されていたが、対側肺に転移病変が出現し、その後は癌性リンパ管症、呼吸不全が比較的急速に進行した。自宅で緩和医療を行っていたが、平成29年3月9日埼玉赤十字病院に再入院され、3月12日に死亡された。</p> <p>3. 重大事態と本臨床研究との関連性</p> <p>アデノウイルス投与による有害事象はいずれも軽微で短時間に回復しており、その後も遺伝子治療に起因する所見はなく、ウイルス投与後15か月後に死亡となった。病状も悪性中皮腫の自然経過から矛盾はないと思われ、当該被験者の死亡と本臨床研究との因果関係は関連性なしと判断される。ちなみに労働健康福祉機構が出しているデータによれば、対処療法のみ生存期間の中央値は5.7ヶ月 (95%信頼区間0.8-10.6) となっている。</p>
その後の対応状況	<p>本症例はアデノウイルス投与による有害事象は軽微であり、原病の進行により死亡されたと判断できるため、当該臨床研究のフォローアップに関して、特段の対応は不要と考える。</p>

備考 (共同研究機関の実施状況等)	
----------------------	--

- (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。

遺伝子治療等臨床研究重大事態等報告書

平成29年3月30日

厚生労働大臣 殿

研 究 機 関	所在地	千葉市中央区亥鼻1-8-1 (郵便番号260-8677)
	名称	千葉大学医学部附属病院 (電話番号 043-222-7171) (FAX番号 043-224-2687)
	代表者 役職名・氏名	千葉大学医学部附属病院長 山本 修一 (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
切除不能悪性胸膜中皮腫を対象としたNK4遺伝子発現型アデノウイルスベクターによる臨床研究	千葉大学大学院医学研究院 呼吸器内科学・教授 巽 浩一郎

遺 伝 子 治 療 等 臨 床 研 究 重 大 事 態 等 概 要 書

申 請 年 月 日	平成23年10月27日
	一部修正 平成28年7月1日
	一部修正 平成28年8月15日
	一部修正 平成28年9月15日

1. 基本情報

研 究 の 名 称	切除不能悪性胸膜中皮腫を対象としたNK4遺伝子発現型アデノウイルスベクターによる臨床研究	
研 究 実 施 期 間	平成25年8月22日から平成30年8月21日まで	
多施設共同臨床研究	該当	<input type="checkbox"/> 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	千葉県千葉市中央区亥鼻1-8-1 (郵便番号260-8670)	
	所 属 機 関 ・ 部 局 ・ 職	千葉大学大学院医学研究院・呼吸器内科学・教授	
研 究 機 関	氏 名	巽 浩一郎 	
	所 在 地 名 称	千葉県千葉市中央区亥鼻1-8-1 (郵便番号260-8677) 千葉大学医学部附属病院	
研 究 責 任 者 以 外 の 研 究 者	連 絡 先	千葉県千葉市中央区亥鼻1-8-1 (郵便番号260-8670) 千葉大学大学院医学研究院・呼吸器内科学 (電話番号043-222-7171 内線5471)	
	氏 名	所 属 機 関 ・ 部 局 ・ 職	役 割
	廣島 健三	東京女子医科大学大学院医学研究院・診断病理学・教授	病理学的診断、治療効果判定
	多田 裕司	千葉大学大学院医学研究院・呼吸器内科学・講師	患者の選定、患者への説明及び同意の取得、臨床研究の実施
	由佐 俊和	千葉労災病院・副院長・アスベスト疾患センター長	患者の選定、治療効果判定
	瀧口 裕一	千葉大学大学院医学研究院・先端化学療法学・教授	患者の選定、患者への説明及び同意の取得、臨床研究の実施
	北村 淳史	聖路加国際病院・呼吸器内科・医師	患者の選定、治療効果判定
	北園 美弥子	多摩総合医療センター・呼吸器内科・医師	患者の選定、治療効果判定
	北園 聡	がん研有明病院・呼吸器センター・副院長	患者の選定、治療効果判定
	岩澤 俊一郎	千葉大学医学部附属病院・臨床腫瘍部・講師	患者への説明及び同意の取得、患者の選定、臨床研究の実施
芦沼 宏典	千葉県がんセンター・呼吸器内科・医師	患者の選定、治療効果判定	
田川 雅敏	千葉県がんセンター・がん治療開発グループ・部長、千葉大学大学院医学研究院・分子腫瘍生物学・客員教授	生物学的反応の検討、治療効果判定	
新行内 雅斗	千葉県がんセンター・呼吸器内科・部長	患者の選定、治療効果判定	

島田 英昭	東邦大学大森病院・一般消化器外科・教授、 千葉大学医学部附属病院・疾患プロテオミクス研究部門・客員教授	生物学的反応の検討、治療効果判定
松下 一之	千葉大学大学院医学研究院・分子病態解析学 ・准教授	ベクターの作製・保存・調製、生物学的反応の検討、治療効果判定
白川 利朗	神戸大学大学院・先端医療学分野・教授	ベクターの作製・保存
鈴木 貴明	千葉大学医学部附属病院・薬剤部・副部長	ベクターの保存・調製
今井 千晶	千葉大学医学部附属病院・薬剤部・薬剤師	ベクターの保存・調製
松本 邦夫	金沢大学がん研究所・腫瘍動態制御研究分野 ・教授	生物学的反応の検討

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	(郵便番号)
	所属機関・部局・職	
	氏 名	
研究機関	所 在 地	(郵便番号)
	名 称	
	連 絡 先	(電話番号)

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	(郵便番号)
	所属機関・部局・職	
	氏 名	
研究機関①	所 在 地	(郵便番号)
	名 称	
	連 絡 先	(電話番号)

5. 倫理審査委員会の見解

倫理審査委員会の見解	本症例は中等用量のアデノウイルスベクターを投与した1例目の症例である。NK4 遺伝子発現型アデノウイルスベクター投与後、ウイルスの排泄は検出されず、また研究期間中に特段の有害事象はなかった。今回の死亡については、遺伝子治療との直接の因果関係は認められず、原疾患の進行によるものと判断される。後とも十分なフォローアップ体制を維持し、当該研究を進めることを各研究者に要望する。	
	倫理審査委員会の長の職名	氏 名
	千葉大学医学部附属病院 遺伝子治療等臨床研究審査委員会 委員長	桑原 聡 (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
<p>研究の目的及び意義</p>	<p>HGF (hepatocyte growth factor) は癌-間質相互作用のメディエーター等として様々な癌の浸潤・転移に関わり、またVEGF (vascular endothelial growth factor)、bFGF (basic fibroblast growth factor) などとともに腫瘍血管新生因子として同定されている。NK4はHGFα鎖由来の分子で、HGFとその受容体であるc-Metとの結合を阻害する。その結果NK4はHGF/c-Metのシグナル伝達を阻害し、当該分子の機能を阻害する。さらにNK4はVEGF、bFGFによる血管新生作用も阻害することが知られている。本研究は、HGF/c-Metのシグナル伝達や血管新生がその進展に関与している悪性胸膜中皮腫に対して、NK4遺伝子を発現するアデノウイルスベクター (Ad5CMV-NK4) を使用し、当該疾患に対する当該遺伝子治療の安全性及び有用性を検討することを目標としている。すなわち本臨床研究は、切除不能で化学療法無効あるいは化学療法拒否の悪性胸膜中皮腫症例に対する、Ad5CMV-NK4胸腔内投与の臨床研究であり、当該遺伝子治療の安全性を検討し、さらに局所の抗腫瘍効果を検討することにある。また、癌に伴う病的状態に対してQOL (Quality of Life) の評価、疼痛の評価、Performance Statusの評価をおこない、その改善効果も評価する。さらに、治療群の病理標本及び試料が採取可能であれば、病理組織学的及び分子生物学的解析を行う。</p>	
<p>対象疾患及びその選定理由</p>	<p>悪性胸膜中皮腫は体腔内面を広く覆う漿膜に発生する腫瘍で、胸膜、腹膜、心膜や稀に精巣鞘膜からも発生する。疫学的研究から悪性胸膜中皮腫はアスベスト曝露が主因であり、曝露から平均38年にわたる長期の潜伏期間を経て発症する。多くの場合患者は高齢者であり呼吸機能が低下している例も多い。また典型的な症状を欠くこともあって、早期発見が困難な疾患である。過去のアスベスト使用量と悪性胸膜中皮腫の潜伏期を考慮すると、米国では患者発生のピークを過ぎたと推測されるが、欧州諸国、豪州、及び日本では、今後も症例数の増加が継続することが考えられ、欧州と日本では2025年頃をピークに累計死亡者数がそれぞれ、25万人及び10万人と予測されている (New Engl J. Med., 353: 1591-1603, 2005)。さらにアスベストが現在も使用され、しかもその使用量が増加している経済新興国 (中国、インドなど) では今後とも患者数が増加する事が予想されている。このように悪性胸膜中皮腫は今後、重要性を増す疾患でありながら、アスベスト曝露後の悪性胸膜中皮腫発症の予防法が知られておらず、簡便かつ有用な診断法に乏しく早期発見が困難であり、さらに本疾患は有効な治療法が確立されておらず、現実の臨床症例の多くは進行例であり治療の選択肢が非常に限られている。</p> <p>悪性胸膜中皮腫は、びまん性に胸腔内に進展するため、外科的切除や放射線療法にはおのずと限界がある。手術は腫瘍の進展が一側の胸腔内に留まりリンパ節転移、遠隔転移を有さない早期症例が適応とされるが、切除境界が決定し難く胸膜肺全摘術という侵襲の強い術式となり、このため術後の呼吸不全などが起こりやすく患者のQOLが著しく低下する。また、術後の局所再発も高頻度で外科療法のみでの根治性を期待することは困難である。放射線治療に関しても、悪性胸膜中皮腫自体が放射線抵抗性であり、腫瘍の進展形式から照射野が広範になるため、呼吸機能の低下を伴う上に、放射線性肺臓炎や心膜炎なども危惧される。したがって放射線治療は術後療法又は疼痛緩和等の目的で施行されるにすぎない。以上のように上記の治療法には限界があることから、大半の症例では化学療法が施行されている。これまでもアンスラサイクリン系を初め多くの薬剤が検討されてきたが、単剤で10%以上の奏効率を示すものは数少なく、比較的有効とされた薬剤も少数例での第II相臨床試験であるために、エビデンスレベルは必ずしも高くない。しかし、その中においてシスプラチン+ペメトレキセド併用とシスプラチン単剤の第III相比較試験の結果、併用群が単剤使用群に比べて、奏効率、無増悪期間中央値、生存期間中間値とも優れており (H3EMCJMCH 試験, J. Clin. Oncol., 21: 2636-2644, 2003)、シスプラチン+ペメトレキセドが化学療法における第一選択薬剤となっている。</p>	

	<p>現在、この両剤を用いた化学療法に放射線、手術を含めた multimodality treatment の有効性が検討されているが、それ以外の治療法の開発も当該疾患の治療選択肢を広げること大いに貢献できるはずである。悪性胸膜中皮腫は幸いにも遠隔転移が少なく、胸腔内に浸潤をきたすために、本研究で使用するウイルスベクターによる遺伝子治療の利点を生かしやすい。すなわち胸腔内投与したウイルスベクター製剤は、拡散せずに閉鎖空間である胸腔内に留まり、その結果腫瘍との接触時間が増加し遺伝子導入効率が上昇する。しかも胸腔内は陰圧のためウイルスベクターは胸腔内全域に行き渡り、播種病変に対してもじゅうぶんに接触が可能である。またウイルスベクターに対する抗体産生は通常の投与経路と比較しても大差なく (Hum. Gene Ther., 9:2121-2166, 1998, Mol. Ther., 18:852-860, 2010)、さらに胸腔内投与ではアデノウイルスベクターの特性である肝への過剰な集積が起こりにくく、肝障害が少ないと想定される。また、悪性胸膜中皮腫の進展には血管新生が深く関与しており、この阻害が当該疾患に対して抗腫瘍効果を発揮できると想定している。</p>
<p>実施方法</p>	<p>選択基準に合致し、除外基準に合致した被験者を除外して選定する。被験者数は、有害事象の有無によって異なるが、低用量 (1×10^{10} vp)、中用量 (1×10^{11} vp)、高用量 (1×10^{12} vp) の3群を設定し、目標症例数はそれぞれ、低用量群 (1×10^{10} vp) : 3症例、中用量群 (1×10^{11} vp) : 3症例、高用量群 (1×10^{12} vp) : 3症例である。基本的には合計9例で投与量増量試験を行うが、重篤な有害事象によっては各症例6例とし、最大で18例となる。</p>
<p>重大事態等の発生時期</p>	<p>平成29年3月22日</p>
<p>重大事態等の内容及びその原因</p>	<p>内容：被験者の死亡 原因：原疾患である悪性中皮腫の増悪</p> <p>1. 遺伝子治療実施前の経過 性別：男性 年齢：66歳 既往歴：特記すべきなし 職歴：建築業（解体を含む）喫煙・飲酒歴：現喫煙者 10本/日×49年 主訴：呼吸困難</p> <p>現病歴：平成27年11月に呼吸苦が出現し胸部X線撮影で胸水を指摘された。がん研有明病院にて上皮型中皮腫の診断を受け、cisplatin+pemetrexedの化学療法の説明をしたところ治療の判断を保留した。ご家族が当臨床研究を知り、ご本人の判断で参加を希望され当院外来受診された。胸水の貯留が著しく2回胸腔ドレナージを行っている。胸膜癒着術は施行されていない。</p> <p>臨床研究前の検討：Performance status: 1. 心電図：特記すべき所見なし。 感染症：HBS抗原、HCV抗体、HIV抗体1,2、TPHA、HTLV すべて陰性 腫瘍マーカー：CEA、Cyfra、ProGFR等肺がんマーカーは陰性 胸水細胞ブロックの免疫染色：Carletinin, Glut、WT-1、D2-40が陽性。TTF-1、Napsi、MOC-31は陰性。 胸部CT：右中等量の胸水貯留。前胸部と縦隔側に peel 状腫瘍陰影。右肺は胸水のため圧迫され無気肺化している。肺野に間質性肺炎や気腫肺等の異常所見なし。 その他の画像：遠隔転移を示唆する所見なし。</p> <p>2. 遺伝子治療実施後の経過 平成28年1月12日千葉大学医学部附属入院。同年1月13日右胸水排液後、Ad5CMV-N K4 1×10^{11} virus particles を生食に溶解して胸腔内に投与。バイタルサイン等に異常なし。その他穿刺部の軽度の鈍痛のみ (grade I)。定期チェックで血液毒性、非血液毒性ともなし。肝機能障害、間質性肺炎、心電図異常、疼痛の増強、いずれもなし。</p>

	<p>アデノウイルスベクター排泄（血液、唾液、尿）が陰性であることを複数回確認し、平成28年1月19日退院となった。</p> <p>退院後、千葉大学医学部附属病院外来で継続して診察を実施し、平成28年2月10日の胸部CTでは+11%のSD (stable disease) と判定した。その後、胸水の再度貯留をきたしてPD (progressive disease) となり、当院で行っている臨床試験（ゾレドロン酸8mgの胸腔内注入）を行った。結果はPDで平成28年5月31日からcarboplatin+pemetrexedによる化学療法に切り替えたところ奏功した（PR：partial response）。同レジメンで6コース施行したところ、carboplatinに対するアレルギー反応が出現したため、pemetrexed単剤で3コース継続したが比較的急速に進行し始めた。国立がん研究センター等にセカンドオピニオンで行かれていたが、呼吸不全のため平成29年2月14日に千葉大医学部附属病院に緊急入院。その後、同病院で緩和医療を行った。自宅療養や緩和施設への転院なども視野に調整していたが、平成29年3月21日から意識レベルが低下し翌3月22日に死亡された。</p> <p>3. 重大事態と本臨床研究との関連性</p> <p>アデノウイルス投与による有害事象はいずれも軽微で短時間に回復しており、その後も遺伝子治療に起因する所見はなく、ウイルス投与後14か月後に死亡となった。病状も悪性中皮腫の自然経過から矛盾はないと思われ、当該被験者の死亡と本臨床研究との因果関係は関連性なしと判断される。ちなみに労働健康福祉機構が出しているデータによれば、対処療法のみでの生存期間の中央値は5.7ヶ月（95%信頼区間0.8-10.6）となっている。</p>
その後の対応状況	<p>本症例はアデノウイルス投与による有害事象は軽微であり、原病の進行により死亡されたと判断できるため、当該臨床研究のフォローアップに関して、特段の対応は不要と考える。</p>

備考 (共同研究機関の実施状況等)	
----------------------	--

(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。

遺伝子治療等臨床研究重大事象等報告書

平成29年4月14日

厚生労働大臣 殿

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	国立大学法人 大阪大学医学部附属病院 (電話番号: 06-6879-6551) (FAX番号: 06-6879-5079)
	代表者 役職名・氏名	国立大学法人 大阪大学医学部附属病院 病院長 野口 眞三郎

下記の遺伝子治療等臨床研究について、重大な事象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ピュルガー病）を対象としたAMG0001の筋肉内投与による遺伝子治療	大阪大学大学院医学系研究科 老年・高血圧内科 教授 樂木 宏実

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	平成29年4月14日
-------	------------

1. 基本情報

研究の名称	慢性動脈閉塞症（閉塞性動脈硬化症又はビュルガー病）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	遺伝子治療臨床研究Bの承認取得日から3年間
多施設共同臨床研究	<input checked="" type="checkbox"/> 該当 <input type="checkbox"/> 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	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	
研究機関	氏名	楽木 宏実 	
	所在地	大阪府吹田市山田丘2番15号 (郵便番号：565-0871)	
研究責任者以外の研究者	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)	
	氏名	所属機関・部局・職	役割
	杉本 研	大阪大学医学部附属病院・ 老年・高血圧内科・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
	山本 浩一	大阪大学医学部附属病院・ 老年・高血圧内科・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
	竹屋 泰	大阪大学医学部附属病院・ 老年・高血圧内科・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
	鷹見 洋一	大阪大学医学部附属病院・ 老年・高血圧内科・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
	伊東 範尚	大阪大学医学部附属病院・ 老年・高血圧内科・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
武田 昌生	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、患者への説明及び 同意の取得、臨床観察、効果判定	
濱野 剛	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、患者への説明及び 同意の取得、臨床観察、効果判定	
永澤 元規	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、患者への説明及び 同意の取得、臨床観察、効果判定	

	野里 陽一	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、患者への説明及び 同意の取得、臨床観察、効果判定
	野里 聡子	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、患者への説明及び 同意の取得、臨床観察、効果判定
	吉田 翔太	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、患者への説明及び 同意の取得、臨床観察、効果判定
	平尾 聡美	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、患者への説明及び 同意の取得、臨床観察、効果判定
	中神 啓徳	大阪大学大学院医学系研究科・ 健康発達医学寄附講座・教授	多施設共同研究の事務局業務
	島村 宗尚	大阪大学大学院医学系研究科・ 健康発達医学寄附講座・准教授	多施設共同研究の事務局業務
	栗波 仁美	大阪大学大学院医学系研究科・ 総合診療部・助教 卒後教育開発センター 助教	多施設共同研究の事務局業務
	南野 徹	新潟大学医学部総合病院・ 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
	檜垣 寛男	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
	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 氏 名	大阪大学医学部附属病院 ・ 老年・高血圧内科 ・ 教授 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：951-8120)
	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：951-8120)
	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

④	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 (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

<p>倫理審査委員会の 意 見</p>	<p>当該遺伝子治療臨床研究の継続の可否について、審議の結果、継続可とする。</p>				
	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="805 629 1141 696"> <p>倫理審査委員会の長の職名</p> </td> <td data-bbox="1141 629 1331 696"> <p>氏 名</p> </td> </tr> <tr> <td data-bbox="805 696 1141 790"> <p>大阪大学医学部附属病院 循環器内科長 教授</p> </td> <td data-bbox="1141 696 1331 790"> <p>坂田 泰史 </p> </td> </tr> </table>	<p>倫理審査委員会の長の職名</p>	<p>氏 名</p>	<p>大阪大学医学部附属病院 循環器内科長 教授</p>	<p>坂田 泰史 </p>
<p>倫理審査委員会の長の職名</p>	<p>氏 名</p>				
<p>大阪大学医学部附属病院 循環器内科長 教授</p>	<p>坂田 泰史 </p>				

6. 重大事象等の概要

研究の区分	治療に係る臨床研究	予防に係る臨床研究
<p>研究の目的及び意義</p>	<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している。</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・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MG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> <div data-bbox="494 1243 1340 1512" style="background-color: black; width: 100%; height: 120px; margin: 10px 0;"></div> <p>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相臨床試験の準備中であり、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すこととなった。</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。</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。</p>
<p>実施方法</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>重大事象等の発生時期</p>	<p>試験物AMG0001と同一成分でアンジェス社が実施する海外治験において、被験者である末梢性虚血患者を対象に、2016年2月25日にAMG0001初回投与が行われた。2017年1月12日に最終投与が行われ、計12回の投与が行われた。2016年11月に閉経後臏出血が認められ、2017年2月8日に子宮内検査、及び子宮頸管拡張と子宮内掻爬術が実施され、2017年2月9日に子宮肉腫と診断された。2017年2月20日の病理診断で平滑筋肉腫（ステージ1B）と診断され、事象名が「FIGOステージ1B 子宮平滑筋肉腫」に変更された。事象の開始日は診断日（検査日）の2017年2月8日、終了日は2017年2月20日とされた。</p>
<p>重大事象等の内容及びその原因</p>	<p>アンジェス社が米国で実施しているAG-CLI-0209試験（重症虚血肢におけるAMG0001の修正投与方法によるフィージビリティと忍容性を確認する第IIb試験）において、被験者（63歳、白色人種、女性、末梢性虚血）に重篤な有害事象（重大事象）「子宮平滑筋肉腫」（入院又は入院期間の延長が必要であるもの、その他の医学的に重要な状態）が発生した。2016年2月25日に、被験者の左下肢（対象肢）にAMG0001が初回投与された。9ヶ月42日後までに、左下肢へ治療（0日、14日、28日、42日に投与）を3回サイクル（0箇月、3箇月、9箇月）実施したので、AMG0001の総投与量は48ミリグラムであった。投与は計12回実施され、最終投与（2017年1月12日）後、AMG0001の投与は中止された。被験者は2016年11月に閉経後の臏出血、排尿困難及び骨盤部の圧迫を訴えた。血尿及び排尿痛は否定された。2017年2月8日に被験者は子宮内検査、及び子宮頸管拡張と子宮内掻爬術を受け、採取した子宮内膜の病理診断により、多数の有糸分裂像及び局所の壊死を伴う紡錘細胞の未分化の新生物が認められた。また、異常所見のない子宮内膜断片も認められた。Vimentin陽性で局所的に平滑筋ミオシン及び通常の急性リンパ性白血病抗原に陽性の腫瘍細胞を認めた。顕微鏡診断にて高グレードで悪性の紡錘細胞の新生物と診断された。鑑別診断は詳細不明の子宮肉腫、平滑筋肉腫、及び子宮内膜間質肉腫であった。2017年2月9日に当該重大事象情報は子宮肉腫と判断された。2017年2月10日の放射線検査では、骨盤部に11×10×8 cmの大きな異種性の腫瘍が認められた。腫瘍の外側は厚く顕著で、部分的な空洞が見られた。2017年2月20日に腹式子宮全摘出及び両側付属器摘出を行った。本事象に対するその他の治療については不明である。2017年2月20日の病理診断で平滑筋肉腫（ステージ1B）</p>

	<p>と診断され、事象名が「FIGOステージ1B 子宮平滑筋肉腫」に変更された。事象の開始日は診断日（検査日）の2017年2月8日、終了日は2017年2月20日とされた。2017年2月22日時点で当該重大事態情報（子宮平滑筋肉腫）は未回復である。</p> <p>当該重大事態情報は試験物概要書には記載されていない予測性「未知」の事象であった。</p> <p>アンジェス社の意見では、当該重大事態情報の発現時期から考察し、AMG0001と当該重大事態情報との因果関係は極めて低いと考えている。しかし、現時点では明確に否定できるだけの情報は整っていないため、保守的に考えた結果、因果関係を「関連あり」としている。</p>
その後の対応状況	<p>当該重大事態情報は、試験物AMG0001と同一成分の海外治験で発生したもので、アンジェス社が独立行政法人医薬品医療機器総合機構に報告していることから、本遺伝子治療臨床研究においても遺伝子治療等臨床研究に関する指針に基づき報告対象とした。</p> <p>なお、本遺伝子治療臨床研究では、「悪性腫瘍の合併、既往のある者」を除外する適格性基準を定めており、他の国内外のAMG0001を使用した臨床試験においても因果関係が否定できない悪性腫瘍発現を6例/7件に認め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ている。また、AMG0001投与後の当該悪性腫瘍の発現とAMG0001との関連性は低いと判断されている。</p> <p>同意説明文書では、AMG0001投与後の長期経過後に悪性腫瘍が数件認められたが、専門医よりAMG0001との関連性は低いと判断されている旨の記載もある。</p> <p>当該重大事態情報は、上述のリスクを上回るものではなく、被験者へのリスク開示も同意説明文書で行われている。</p> <p>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先進医療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>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。</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、4例に被験物AMG0001の投与が完了している。当該4例において、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。</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。

平成29年4月11日

厚生労働大臣 殿

研究機関	所在地	福岡市東区馬出3丁目1-1 (郵便番号812-8582)
	名称	九州大学病院 (電話番号：092-642-5082 (研究支援課倫理審査係)) (FAX 番号：092-642-5008 (研究支援課倫理審査係))
	代表者 役職名・氏名	九州大学病院病院長 石橋 達朗



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
神経栄養因子（ヒト色素上皮由来因子：hPEDF）遺伝子搭載第3世代組換えアフリカミドリザル由来サル免疫不全ウイルスベクターの網膜下投与による網膜色素変性に対する視細胞保護遺伝子治療臨床研究	九州大学病院 眼科 教授 園田 康平

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	平成22年9月29日
-------	------------

1. 基本情報

研究の名称	神経栄養因子（ヒト色素上皮由来因子：hPEDF）遺伝子搭載第3世代組換えアフリカミドリザル由来サル免疫不全ウイルスベクターの網膜下投与による網膜色素変性に対する視細胞保護遺伝子治療臨床研究
研究実施期間	平成24年8月23日（承認日）から 平成29年8月23日（承認時より60ヶ月間）まで
多施設共同臨床研究	該当 <input type="checkbox"/> 非該当 <input checked="" type="checkbox"/>

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	福岡市東区馬出3丁目1-1（郵便番号812-8582）	
	所属機関・部局・職	九州大学病院 眼科・教授	
	氏名	園田 康平（そのだ こうへい）	
研究機関	所在地	福岡市東区馬出3丁目1-1（郵便番号812-8582）	
	名称	九州大学病院 眼科病棟、手術部、遺伝子治療室	
	連絡先	福岡市東区馬出3丁目1-1（電話番号092-642-5648）	
研究責任者以外の研究者	氏名	所属機関・部局・職	役割
	池田 康博	九州大学大学院医学研究院・眼病態イメージング講座・准教授	副総括責任者：臨床研究の実施、臨床分野からの研究計画の推進
	米満 吉和	九州大学大学院薬学研究院・教授	ベクターの設計、構築、管理、基礎分野からの研究計画の推進
	村上 祐介	九州大学大学院医学研究院・臨床医学部門眼科学分野・助教	臨床研究の実施、臨床分野からの研究計画の推進
	飛松 省三	九州大学大学院医学研究院・臨床神経生理学・教授	
	朱 亜峰	株式会社 IDファーマ・取締役社長	
	井上 誠	株式会社 IDファーマ・取締役	
	弘中 孝史	株式会社 IDファーマ・研究員	
	皿田 雄二	株式会社 IDファーマ・研究員	
	村田 敏規	信州大学医学部・眼科学・教授	
後藤 純信	国際医療福祉大学・リハビリテーション学部・教授		
矢部 武士	摂南大学薬学部・生薬学・教授		

久富 智朗	九州大学病院 眼科・講師	
江内田 寛	佐賀大学医学部眼科学教室・教授	
石津 正崇	九州大学病院・眼科・医員	
井上 瑠美	九州大学病院・眼科・医員	
中武 俊二	九州大学大学院医学研究院・大学院生	

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	(郵便番号)
	所属機関・部局・職	
研究機関	氏 名	
	所 在 地	(郵便番号)
	名 称	
	連 絡 先	(電話番号)

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	(郵便番号)
	所属機関・部局・職	
研究機関①	氏 名	
	所 在 地	(郵便番号)
	名 称	
	連 絡 先	(電話番号)

研究責任者②	所属部局の所在地	(郵便番号)
	所属機関・部局・職	
研究機関②	氏 名	
	所 在 地	(郵便番号)
	名 称	
	連 絡 先	(電話番号)

研	所属部局の所在地	(郵便番号)
---	----------	---------

研究者③	所属機関・部局・職	
	氏名	
研究機関③	所在地	(郵便番号)
	名称	
	連絡先	(電話番号)

5. 倫理審査委員会の見解

倫理審査委員会の見解	今回の重大事態と本研究治療との因果関係は乏しいと判断する。但し、被験者の薬の服用管理を徹底のうえ、研究の実施にあたっては、今回の事態を念頭に承認した実施計画書を遵守し、慎重な態度で臨まれるよう要望する。		
	倫理審査委員会の長の職名	氏名	
	九州大学病院検査部・部長／教授	康 東天	

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>遺伝性疾患である網膜色素変性 (Retinitis Pigmentosa: RP) は、難治性かつ成人の失明の原因となる主要な疾患であり、進行すると視機能を高度に障害し、患者の生活の質 (Quality of Life: QOL) を著しく低下させる。視覚障害が及ぼす日常生活障害を数量化すると、最大の障害である死を 1.0 と仮定した場合、失明の障害度の相対値は 0.624 で日常生活に大きな影響を与えるとされている。現在までに種々の治療法が試みられているものの、未だに有効な治療法は確立されていない。従って、RP 患者に対する日常診察において、生活指導など患者の現有視力を有効に利用するための情報提供などといった care が中心となっているのが現状である。</p> <p>本臨床研究は、未だに有効な治療法が確立されていない RP 患者の片眼を対象として、神経栄養因子であるヒト色素上皮由来因子 (hPEDF) 遺伝子を搭載した組換えアフリカミドリザル由来サル免疫不全ウイルスベクター (SIV-hPEDF) を網膜下投与することに対する、安全性 (主要エンドポイント) を明らかにすることを目的とする。</p> <p>SIV-hPEDFベクターは、局所麻酔 (球後麻酔またはテノン嚢下麻酔) 下に、硝子体手術により硝子体を切除した後、網膜下注射針を用いて網膜下に注入する。</p>	
対象疾患及びその選定理由	<p>網膜色素変性は、“視細胞と網膜色素上皮細胞の機能を原発性、びまん性に傷害する遺伝性かつ進行性の疾患群”と定義されている。すなわち、視細胞や網膜色素上皮細胞に特異的に発現している遺伝子の異常により、若年期に発症して緩徐に進行し、中年ないし老年で高度な視力障害に至る疾患の総称である。我が国における成人の失明原因の上位に位置している。現時点で、この疾患に対する有効性が明確にされた治療法はないため、新規治療法の開発が強く望まれている。</p>	

<p>実 施 方 法</p>	<p>以下のすべての条件を満たす患者の片眼のみを対象とする。対象眼は、視力：視野により総合的に判定し、視機能の低い非優位眼とする。</p> <p>1) 厚生労働省特定疾患治療研究事業、網膜脈絡膜・視神経萎縮に関する調査研究班の定める診断基準に従い、2名以上の眼科専門医によって網膜色素変性と診断された患者（ゲノム診断は実施しない）</p> <p>2) 成人（満40歳以上）</p> <p>3) 九州大学病院眼科において、視野検査、および網膜電図が定期的に施行されており、それらのデータが被験者登録予定日より逆算して1年以上記録・保管されている患者</p> <p>SIV-hPEDFベクターは、局所麻酔（球後麻酔またはテノン嚢下麻酔）下に、硝子体手術により硝子体を切除した後、網膜下注射針を用いて網膜下に注入する。</p> <p>ベクター投与後、第一種使用規程に基づいたベクターの拡散防止措置を取りつつ、被験者を速やかに遺伝子治療室へ搬送・隔離する。原則として同室における7日間の管理を行い、涙液中、血液中および尿中にベクターゲノムが検出されないことを確認の上隔離を解除、一般病棟へ転棟する。その後は実施計画書に従い、安全性の評価に関する検査（視力、眼圧、前眼部細隙灯検査、および眼底検査などの眼科的検査、バイタルサイン、呼吸機能検査、心機能検査、腎機能検査、肝機能検査、一般血液・血清検査、尿検査、ベクターゲノムコピー数測定、ヒト水疱性口内炎ウイルス抗体価など）を行う。以上の安全性に関するデータ収集を、最後の被験者投与後2年間実施する。</p>
<p>重 大 事 態 等 の 発 生 時 期</p>	<p>発生時期:2017年3月21日(認知日:2017年3月21日14時)</p> <p>重大事態の概略:過量投与(入眠導入剤大量服用による意識障害)(臨床研究薬投与3年8ヶ月後)</p>
<p>重 大 事 態 等 の 内 容 及 び 其 の 原 因</p>	<p>本症例の経過を以下に記す。</p> <p>夜盲の自覚は高校生ぐらいからあった。</p> <p>2002年より他院を受診。両眼網膜色素変性と診断され、以後、定期的に経過観察していた。</p> <p>2005年10月12日:当科紹介初診。矯正視力 右) 0.4、左) 0.4。眼底検査にて両眼の網膜変性、視野検査にて両眼の求心性視野狭窄を認めた。さらに、網膜電図にて両眼 a 波、b 波の振幅消失を認め、両眼網膜色素変性と診断した。以後、定期的に外来経過観察し、両眼の視力低下を認めている。以上の経過より、本臨床研究への参加を検討した。</p> <p>主たる既往は高血圧、椎間板ヘルニア、脊椎管狭窄症、左半月板損傷</p> <p>手術歴:</p> <p>2001年頃:胃ポリープ切除術</p> <p>2005年頃:左半月板損傷内視鏡手術</p> <p>2006年頃:子宮脱手術</p> <p>2012年 : 椎間板ヘルニア手術、脊椎管狭窄症手術</p> <p>【経過】</p> <p>2013年5月14日: 本臨床研究参加について文書による第1回同意を取得。本臨床研究への症例登録</p> <p>2013年7月1日: 先進医療適応評価委員会・書面審議において、本臨床研究の適応ありと判断される。同日、第2回目の同意取得。</p> <p>2013年7月2日: 右眼に臨床研究薬投与(2.5×10⁷ TU/mL・120μL・3カ所)。</p> <p>右水晶体再建術、右硝子体切除術実施。</p> <p>2013年7月16日: 臨床研究薬投与部下方に剥離拡大のため、網膜剥離手術</p>

	<p>2013年7月16日：臨床研究薬投与部下方に剥離拡大のため、網膜剥離手術（硝子体切除術、眼内光凝固術、液—ガス置換術）実施。（重大事態として既報）</p> <p>2013年8月2日：術後の経過は特に問題なく、全身的な術後の経過も良好で退院となる。以後、月1回調査期間のためフォロー。</p> <p>2014年9月6日：8月中旬頃右膝受傷のため、他院で右膝関節鏡手術（重大事態として既報）施行。</p> <p>2014年9月13日：経過良好のため退院。以後、プロトコルに沿ってスケジュール実施。</p> <p>2015年3月3日：規定来院（臨床研究薬投与後20ヶ月）。眼のかすみの訴えあり。眼科検査で後発白内障を軽度認めるが、視力の悪化はないため経過観察とする。（矯正視力：右）0.08p、左）0.09）</p> <p>2015年4月28日：規定来院（臨床研究薬投与後22ヶ月）。自覚症状著変なく経過。</p> <p>2015年6月23日：規定来院（臨床研究薬投与後24ヶ月）。矯正視力 右）0.07、左）0.08p。ご本人より「1ヶ月前くらいに精神的にすごくショックのことがあった。それから心身のバランスがとれない。気力が持続しない。受診はしていない。」と聴取する。プロトコルに沿って検査実施。</p> <p>2015年6月30日：規定来院（臨床研究薬投与後24ヶ月）。ご本人より「気分的にはまだ晴れていない。」と聴取。眼科検査（OCT（光干渉断層計）、HRA（ICG・FA同時造影検査））所見は著変なし。頭部・胸腹部CT（2015年6月23日実施）では異常は認められず。</p> <p style="text-align: center;">新たな有害事象を認めず調査期間完了する。以後、追跡期間でフォローとなる。</p> <p>2015年12月22日：追跡期間規定来院（臨床研究薬投与後30ヶ月）。「両眼で見ている時に、全体的にモヤが掛かった感じで少し見えにくい」との訴えあるが、眼科検査所見に著変なし。矯正視力 右）0.07、左）0.07。</p> <p>2016年7月12日：追跡期間規定来院（臨床研究薬投与後36ヶ月）。「軽い鬱病の診断にて、近医よりジェイゾロフト処方されている。」と聴取。眼科検査（OCT（光干渉断層計）、HRA（ICG・FA同時造影検査））所見は著変なし。矯正視力 右）0.07、左）0.07。頭部・胸腹部CT（2016年7月5日実施）では異常は認められず。</p> <p>2017年1月17日：追跡期間規定来院（臨床研究薬投与後42ヶ月）。「昨年11月くらいから両眼ともに急に見えにくくなってきた。全体に白く濁っている感じ」と聴取。矯正視力 右）指数弁、左）0.01と両眼ともに大きく視力低下。しかしながら、その他の眼科検査所見は著変なく、ひとまず右眼の後発白内障に対し、YAGレーザー施行。</p> <p>2017年1月24日：レーザー後の経過観察の来院にて、視力の改善はなかった。「最近鬱病の状態も良くなく、気分が晴れない」と聴取。視力が急激に悪化するような眼科検査所見の変化がないこと、から鬱状態が視力検査に影響している可能性を考慮し、経過観察とした。</p> <p>2017年2月21日：矯正視力 右）手動弁、左）0.01と改善なしだが、視力検査を始めから諦めた状況だった。笑顔はなく、ネガティブ</p>
--	---

	<p>な発言が続く。正確な視機能評価は困難と判断。また、「昨年10月末より鬱病の内服薬がパキシル錠に変更になった」と聴取。他院精神科へ電話し、現在の状況や投薬について情報聴取し、パキシル錠の副作用によるかすみの可能性を聴取した。</p> <p>2017年3月15日：「1週間ほど前に階段で転倒し、顔と足を打撲。その後もふらつきがある」との訴えあり、当院脳神経外科紹介受診となった。神経学的異常所見なく、頭部CTでも明らかな異常所見は認められなかったことから、経過観察となった。</p> <p>2017年3月20日：夜にプロチゾラムを大量に内服（家人より3/28に聴取）。</p> <p>2017年3月21日：14時半頃、他院に救急搬送されたと連絡あった。搬送先主治医より、「入眠導入剤であるプロチゾラムを60錠ほど内服し、意識障害にて救急搬送された」こと、「補液にて現在は意識も戻りつつあり、命に別状ない状態」であることを聴取。また、「採血、頭部CT、MRI、胸写でも異常がなく、数日の補液による加療で、退院となる見込みである」ことを聴取した。</p> <p>2017年3月23日：搬送先病院を退院。自宅にて療養。家人より、「22日からほぼ普通の状態に戻っている」こと、「プロチゾラムは20日夜に大量に内服していたが、そのまま朝まで経過観察していたが、朝意識が戻らないので救急車を呼んだ」ことを聴取した。</p>
その後の対応状況	<p>詳細情報をまとめたうえで、本臨床研究の標準業務手順書に則り、九州大学病院内の先進医療適応評価委員会で2017年3月24日に書面回議の後、2017年3月30日に遺伝子治療臨床研究倫理審査委員会で審議、臨床研究薬との因果関係について評価した後、本報告を行った。</p>

<p>備考 (共同研究機関の実施状況等)</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。