

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

【 三重大学医学部附属病院 】

課題名 : MAGE-A4 抗原特異的 TCR 遺伝子導入リンパ球輸注による治療抵抗性食道癌に対する遺伝子治療臨床研究

- 遺伝子治療臨床研究に関する審査委員会からの指摘とそれに対する実施施設からの回答 P. 1

【 大阪大学医学部病院 】

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. 2

遺 伝 子 治 療 等 臨 床 研 究 重 大 事 態 等 報 告 書

平成 28 年 5 月 19 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：06-6879-6551)
	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	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

申 請 年 月 日	平成26年4月7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2年間
多施設共同臨床研究	<input checked="" type="radio"/> 該当 <input type="radio"/> 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	
	氏 名	楽木 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)	
研 究 責 任 者 以 外 の 研 究 者	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	

研究責任者以外の研究者	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
	樋口 勝能	大阪大学医学部附属病院 老年・高血圧内科・特任助教	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・ 健康発達医学寄附講座・特任助教	多施設共同研究の事務局業務
	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・ 腎臓・高血圧内科・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・職氏名	大阪大学医学部附属病院 ・ 老年・高血圧内科 ・ 教授 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)
研究機関	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1番町754番地 (郵便番号：951-8122)
	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1番町754番地 (郵便番号：951-8122)
	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：025-223-6161 / 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 実男
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

倫 理 審 査 委 員 会 の 意 見	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。	
	倫理審査委員会の長の職名	氏 名
	大阪大学大学院医学系研究科 分子神経科学 教授	山下 俊英 

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>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。</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上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> <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・ビュルガー病」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。しかし現在、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>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</p>	

	<p>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MG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>試験物AMG0001と同一成分・用量・投与方法で発生したアンジェスMG社が実施する海外治験で発生した重篤な有害事象「末梢性虚血の悪化」（入院又は入院期間の延長が必要であるもの）であり、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>AMG0001投与4日後に合併症の蜂巣炎とともに、重篤な有害事象（重大事態）「末梢性虚血の悪化」を認め、投与14日後に下肢切断に至った。</p>
<p>重 大 事 態 等 の 内 容 及 び 其 の 原 因</p>	<p>アンジェスMG株式会社が米国で実施しているAG-CLI-0209試験（試験名: A Phase IIb Pilot Study to Confirm the Feasibility and Tolerability of a Modified Dosage Regimen of AMG0001 in subject with Critical Limb Ischemia）において、被験者番号1016-015（64歳、白色人種、男性、左下肢末梢の重症虚血肢）に重篤な有害事象（重大事態）「末梢性虚血の悪化」（入院又は入院期間の延長が必要であるもの）が発生した。2016年3月14日に、被験者の左下肢にAMG0001が初回投与され、投与4日後の2016年3月18日に合併していた左下肢蜂巣炎の増悪と安静時疼痛の増加を認めた。同日、シプロフロキサシン 500 mgが1日2回、10日間処方された。認められていた壊疽の変色及び下肢・足指の浮腫の始まり、新たな足指潰瘍、紅斑・焼痂・排膿・腐敗臭による内側腓腹部の切開により、安静時疼痛の増加は継続した。</p> <p>2016年3月23日にTcPO₂が測定された。基準値となる胸壁値は62 mmHg、膝下10 cmの値は41 mmHg、膝下15 cmの値は32 mmHg、前足部は8 mmHgであった。創傷治癒予測として使用される局所還流指数（RPI）は、それぞれ0.66（膝下10 cm）、0.52（膝下15 cm）、0.13（前足部）であった。被験者は、安静時疼痛に耐えることができず、生活の質は失われていた。2016年3月28日に膝上の大切断が施行され、その後、入院に至った。2016年4月1日の外科病理学報告では、切断前に15.8 cm×1.7 cmの壊死縁の線状潰瘍（足関節上部の脛骨の前内側面の肉芽組織の痕跡）が認められた。第二足指は、黒色で壊死していた。下肢血管の状態は、膝窩動脈の70%狭窄を伴う顕著なアテローム性動脈硬化症であった。大腿動脈は、ほぼ完全に閉塞していた。2016年3月31日に、被験者は病院からリハビリテーション施設へと退院した。当該重篤な有害事象（重大事態）発生前の被験者へのAMG0001の最終投与は2016年3月14日であった。その後のAMG0001の投与は中止された。当該重篤な有害事象（重大事態）「末梢性虚血の悪化」は、2016年3月31日に、後遺症を伴い回復した。</p> <p>当該重篤な有害事象（重大事態）は、原疾患（末梢性虚血）の悪化が強く疑われ、下肢切断後の外科病理学報告では壊死巣や潰瘍とともに、主要動脈の完全閉塞所見が認められており、当該事象の発現時期とAMG0001の作用機序から考察して、AMG0001と当該重篤な有害事象（重大事態）との因果関係は極めて低いと考えられる。</p> <p>アンジェスMG株式会社の意見では、合併していた蜂巣炎の関与も否定できないとしており、投与手技との因果関係を明確には否定できないとしている。</p>
<p>そ の 後 の 対 応 状 況</p>	<p>当該重大事態情報は、試験物 AMG0001 と同一成分・用量・投与方法で発生したもので、アンジェス MG 株式会社が独立行政法人医薬品医療機器総合機構に報告し</p>

	<p>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臨床研究通知に基づく報告対象とした。</p> <p>なお、本遺伝子治療臨床研究の除外基準では、「抗菌剤で制御が困難な侵襲性の感染症（骨髄炎、蜂窩織炎、リンパ管炎など）を有している者」という規定を定めており、当該重大事態情報に対する安全性への措置も講じられている。したがって、当該重大事態情報により、本遺伝子治療臨床研究の実施計画や同意説明文書の変更は必要ないと考えており、現状での本遺伝子治療臨床研究の遂行を可能と判断している。</p>
--	---

<p>備考 (共同研究機関の実施状況等)</p>	<p>目標症例6例のうち、2例に被験物AMG0001の投与が完了している。当該2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。</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。