

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

【佐賀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

【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

- 第 19 回再生医療等評価部会（平成 29 年 6 月 7 日）でのご意見 P. 9
- 再生医療等評価部会の意見に対する回答 P. 10
- 参考資料；重大事態等報告書（第 19 回再生医療等評価部会提出） P. 23

遺 伝 子 治 療 等 臨 床 研 究 重 大 事 態 等 報 告 書

2017年9月14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 (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	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	2017年9月14日
-------	------------

1. 基本情報

研究の名称	慢性動脈閉塞症（閉塞性動脈硬化症及びピュルガー病）を対象としたAMG001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		
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 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 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	新潟大学歯学総合病院
	連絡先	新潟大学歯学総合病院 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	今回の事象と治療の因果関係は不明であり、治療後の経過に十分注意し、本遺伝子治療臨床研究の継続は可能と考える。	
	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>	
	<div style="background-color: black; height: 15px; width: 100%;"></div> <div style="background-color: black; height: 15px; width: 100%;"></div> <div style="background-color: black; height: 15px; width: 100%;"></div>	

	<p>以上の経緯からANG0001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、ANG0001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、ANG0001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週間の間隔をあげて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、ANG0001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>佐賀大学医学部附属病院の症例患者に対して、2017年5月15日、近医にてEGDが施行され胃前底部に早期胃癌を指摘された。2017年5月31日、近医は精査目的として長崎大学病院消化器内科を患者に紹介した。2017年6月12日、長崎大学病院消化器内科にて患者に対してCTおよびRCGが施行され、早期胃癌はESD適応と判断された。2017年7月6日患者はESD目的で長崎大学病院消化器内科に入院した。ESD施行後、4回の吐血があり、焼灼止血を行った。2017年7月28日、患者は退院した。</p> <table border="1" data-bbox="582 1803 1244 1948"> <thead> <tr> <th colspan="3">内視鏡検査結果</th> </tr> <tr> <th>部位</th> <th>前庭部後壁</th> <th>前庭部小弯</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>診断</td> <td>早期胃癌-0-II a</td> <td>早期胃癌-0-II a</td> </tr> <tr> <td>処置</td> <td>切除-ESD</td> <td>切除-ESD</td> </tr> </tbody> </table>	内視鏡検査結果			部位	前庭部後壁	前庭部小弯	診断	早期胃癌-0-II a	早期胃癌-0-II a	処置	切除-ESD	切除-ESD
内視鏡検査結果													
部位	前庭部後壁	前庭部小弯											
診断	早期胃癌-0-II a	早期胃癌-0-II a											
処置	切除-ESD	切除-ESD											

	<p>【長崎大学病院医師コメント】 前庭部後壁の0-II aに対しESD施行 腫瘍径10mm×7mm 切除径36mm×30mm 前庭部小弯の0-II aに対しESD施行 腫瘍径12mm×10mm 切除径35mm×34mm</p> <p>【病理所見】 後壁の病変は10mm×9mm、12mm×10mmの範囲にII a病変を認める。組織像はいずれも同様でN/C比の高い核からなる異型腺管の増殖像を認める。腺管の大小不同、異常分岐を示す高分化型腺癌の像について、癒合状腺管は見られない。核は極性の乱れが見られる。腫瘍は粘膜内に限局しEVG染色で血管侵襲はみられず、D2-40染色でリンパ管侵襲は見られない。粘膜筋板は保たれており線維性瘢痕像も見られず背景は萎縮が強い腸上皮化生上皮である。</p> <p>当該患者の併用薬は以下のとおり。 カルベジロール錠2.5MG サワイ 0.5錠 6日 クラリスドラインロップ10%子供用 (100ml/g) 100mm 6日分 クレステールOD錠2.5mg 1錠 6日分 タケキヤブ錠20mg 6日分 ニフェジピンCR錠20mg サワイ4錠 6日分 バイアスピリン錠100mg 6日分 フェブリク錠20mg 0.5錠 6日分 プレドニン錠5mg 6日分 ヘルベッサールカプセル100mg 6日分 ホスレノールチュアブル錠250mg 6日分 ルネスタ錠1mg 2錠 6日分 プラビックス錠75mg 6日分</p> <p>2017年7月31日、患者は当該遺伝子治療臨床研究における第12週時評価のため佐賀大学医学部附属病院を来院した。来院時、患者より口頭にて早期胃癌に関する情報を入手した。2017年8月2日、長崎大学病院消化器内科より当該患者の情報を入手し、重篤な有害事象と判断された。</p> <p>当該患者の他、他施設で5例の患者が本遺伝子治療臨床研究に参加しており、AMG001の投与が完了している。当該患者を除き、特段、問題となる有害事象等は認められていない。</p>
<p>重大事態等の内容及びその原因</p>	<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、重篤な有害事象（重大事態）「早期胃癌」（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。2017年5月10日にAMG001が初回投与された。また、2017年6月5日に2回目投与、2017年7月3日に最終投与（3回目投与）が行われた。医師の意見としては、因果関係は不明（否定できない）としている。また、第12週時の血中HGF濃度の測定の結果について、医師は問題なしと判断している。</p>
<p>その後の対応状況</p>	<p>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AMG001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、AMG001投与後の当該悪性腫瘍の発現とAMG001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、AMG001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AMG001との関連性は低いと判断されている旨の記載もある。また、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</p>

	<p>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>
--	---

<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、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、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>
------------------------------	--

(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 6 月 7 日に開催された再生医療等部会において、平成 29 年 4 月 14 日付けで貴機関より報告のあった「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」の「遺伝子治療等臨床研究重大事態等報告書」について、次の意見がありました。

再生医療等部会意見

- ・「他の国内外の AGM0001 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 件に認めており悪性腫瘍の発生頻度が通常と比べ多いのではないか。報告書に『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 と当該重大事態報告との因果関係は極めて低いと考えている。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。』と記載されているが、このような考え方で良いのか、検討いただきたい。
- ・また、被験者へのリスク開示も同意説明書で行われているということであるが、上記の検討結果を踏まえ、必要に応じ、その同意説明書の書き方についても検討が必要ではないか。

この意見を受け、まず、次の点についてご回答をお願いいたします。

- ① これまでの治験における悪性腫瘍発現 6 例／7 件という結果について、投与群は非投与群と比べて悪性腫瘍の発生頻度は高いのか、見解を説明願います。治験／臨床研究で非投与群について十分な症例数がない場合は、疫学データと比較した場合の見解を説明願います。
- ② 悪性腫瘍発現 6 例／7 件それぞれについて、投与前のスクリーニング検査（腫瘍マーカー検査など）の結果、投与後の腫瘍の発現日から考えた、悪性腫瘍との因果関係について見解を説明願います。
- ③ 報告では投与回数 12 回、本研究は最大 3 回とありますが、本薬投与回数（量）と悪性腫瘍発現との関連性について見解を説明願います。
- ④ 本薬投与による悪性腫瘍の増大などの作用の可能性についての見解を説明願います。
- ⑤ 上記を総合的に考えて、新たな対応の必要性の有無について見解を説明願います。

2017年9月22日

2017年4月14日提出の遺伝子治療等臨床研究重大事態等報告書に係る
 厚生労働省大臣官房厚生科学課からの照会事項（2017年6月7日）に対する回答書
 （2017年7月3日提出）
 （厚生労働省大臣官房厚生科学課からの照会事項（2017年9月19日）
 に対する一部修正）

照会①
 これまでの治験における悪性腫瘍発現6例/7件という結果について、投与群は非投与群と比べて悪性腫瘍の発生頻度は高いのか、見解を説明願います。
 治験/臨床研究で非投与群について十分な症例数がない場合は、疫学データと比較した場合の見解を説明願います。

【回答】

各臨床試験及び研究における悪性腫瘍の発現状況を下表のようにまとめました。下線で示した悪性腫瘍発現6例/7件は治験薬との因果関係を否定できなかった症例であり、それ以外は治験薬との関連がないと判断されている悪性腫瘍発現例です。

試験名	治験薬	例数	観察期間	悪性腫瘍
ASO 第Ⅲ相試験	AMG0001	29	15 箇月	前立腺癌/男/73 歳
ステージ 1	プラセボ	15	12 週間	なし
ASO 第Ⅲ相試験	AMG0001	10 ¹⁾	15 箇月	胃腺癌/男/76 歳、膵癌/女/75 歳
ステージ 2				
ASO 第Ⅲ相試験	AMG0001	35 ²⁾	15 箇月～36 箇月	前立腺癌/男/76 歳
長期予後調査				
TAO 一般臨床試験	AMG0001	10	15 箇月	食道扁平上皮癌/男/49 歳 ⁴⁾
TAO 一般臨床試験	AMG0001	8 ³⁾	15 箇月～36 箇月	喉頭扁平上皮癌/男/49 歳 ⁴⁾
米国第Ⅱ相試験	AMG0001	78	12 箇月	基底細胞癌/女/70 歳、基底細胞癌/男/68 歳、基底細胞癌/男/78 歳、基底細胞癌/男/84 歳、扁平上皮癌/男/80 歳、右結腸直腸癌/女/78 歳
	プラセボ	26	12 箇月	腺癌/女/74 歳、結腸癌/男/65 歳
米国追加第Ⅱ相試験	AMG0001	21	12 箇月	なし
	プラセボ	6	12 箇月	なし
大阪大学臨床研究	AMG0001	22	27 箇月	なし

- 1) ステージ1は二重盲検で12週間観察し、その後被験者毎に開鍵され、AMG0001群は非盲検でさらに12箇月追跡調査(通算15箇月)され、プラセボ群は15例のうち10例がステージ2でAMG0001を投与され15箇月間観察した。
- 2) 39例(ステージ1の29例及びステージ2の10例)のうち、35例に対して15箇月以降の追跡調査を実施し、31例で24箇月以降36箇月までの調査を実施した。
- 3) 10例のうち8例に対して、15箇月の追跡調査後に長期予後調査を21箇月間実施した。
- 4) 同一被験者

国内試験のASO第Ⅲ相試験はプラセボ比較試験ですが、注釈のとおり、12週間の二重盲検下の評価終了後に開鍵したので、プラセボ投与期間は12週間となります。なお、プラセボ群に割り付けられていた被験者15例のうち10例にAMG0001を投与したため、ステージ1、2でAMG0001を投与された39例が15箇月までの観察対象となります。39例のうち、35例に長期予後調査が実施され、長期予後調査を含めAMG0001群は初回投与から36箇月間観察されました(24箇月以降36箇月までは31例が対象となっております)。TAO一般臨床試験および大阪大学臨床研究は非盲検下で長期予後調査を含めると被験者の安全性を、各々36箇月間、27箇月間観察されました。注釈のとおり、TAO一般臨床試験では10例のうち8例に長期予後調査が実施されました。大阪大学臨床研究では22例全例で27箇月間の観察が完了しました。一方、米国で実施した2試験ではいずれも二重盲検下で被験者の安全性を12箇月間観察されました。

治験薬との因果関係を否定できない悪性腫瘍(上表下線)は、国内試験のAMG0001群では5例6癌種で、プラセボ群では報告はありませんでした。これはプラセボ群の観察期間が短期であり、かつ長期観察は非盲検下で実施したので、悪性腫瘍の発現がAMG0001と関連付けられたことが推測されます。一方、米国試験では治験薬との因果関係を否定できない悪性腫瘍はAMG0001群で1例1癌種、治験薬との因果関係を否定された悪性腫瘍は米国試験のAMG0001群5例2癌種、プラセボ群2例2癌種でした。米国試験ではAMG0001群およびプラセボ群とも同期間観察されており、AMG0001でのみ悪性腫瘍が高率で発現する所見はみられませんでした。

母数が少なく、癌種が多岐に渡っているため、治験薬との因果関係に関わらず、かつ癌種をまとめて評価することとしますが、TAO一般臨床試験では同一被験者に異なる癌種がみられているため、別事象として取扱うこととします。各試験あるいは研究により観察期間は異なりますが、一覧にまとめた試験においてAMG0001が一度でも投与された患者は170例で、そのうち12例(7.06%)に悪性腫瘍がみられました。プラセボのみが投与されたのは47例で、そのうち2例(4.26%)に悪性腫瘍がみられました。ASO第Ⅲ相試験のプラセボ群は12週間しか観察されていないため、12箇月観察された米国2試験のみを対象とした場合、プラセボのみが投与された32例中2例(6.25%)で悪性腫瘍が発現しました。さらに、国内試験及び研究で、AMG0001が一度でも投与された71例で6例(8.45%)、米国2試験でAMG0001が一度でも投与された99例では6例(6.06%)に悪性腫瘍の発現がみられました。

悪性腫瘍の発現率を疫学成績と比較すると、国立がん研究センターがん対策情報センターによる悪性腫瘍(全部位)の推定罹患率は、AMG0001の試験と同年齢層の70~74歳で、

試験実施時期の2008年では10万人あたり男性2463.5人、女性1035.4人と報告され、各々2.46%/年、1.04%/年の罹患率となります。

AMG0001の試験対象である重症虚血肢での悪性腫瘍の発現については、重症虚血肢のレトロスペクティブな予後調査で、閉塞性動脈硬化症患者では5.1%、バージャー病患者では0%が悪性腫瘍を合併していたとの報告があります[1]。また、手術予定の腹部大動脈瘤あるいは閉塞性動脈硬化症の患者408例中、便潜血陽性104例の64.4%に精査を実施した結果、大腸癌が6例(1.5%)に認められたとする報告があります[2]。網羅的な検索ではありませんが、重症虚血肢で格段に悪性腫瘍の罹患率が高いとは思えず、特定部位の悪性腫瘍と関連しているとの報告はありません。

AMG0001の国内試験及び研究(ASO第Ⅲ相試験、TAO一般臨床試験及び大阪大学臨床研究)の観察期間は概ね3年間(大阪大学臨床研究は27箇月間)であり、女性1例以外は男性であることから、前述の悪性腫瘍の推定罹患率とほぼ一致を示していると考えられます。また、特定部位の悪性腫瘍が発現することもなく、AMG0001試験の被験者においては普遍的な発現率とも考えられます。一方、AMG0001の試験及び研究では、全身画像検査と腫瘍マーカー検査を実施したため、より早期に悪性腫瘍が発見された可能性も加味すべきと考えます。

米国悪性腫瘍の統計では、悪性腫瘍の罹患率(非悪性黒色腫性皮膚癌を除く)は70~74歳において、2004年では男性10万人あたり2,709人(罹患率2.71%/年)、女性10万人あたり1,582人(罹患率1.58%/年)と報告されています。米国2試験では12箇月間の観察で、AMG0001群99例中6例(6.06%)、プラセボ群32例中2例(6.25%)であり、推定罹患率よりは高率ですが、両群での発現率はほぼ一致しています。AMG0001群の基底細胞癌(皮膚癌)が4例において認められたことに関しては、エントリー時に皮膚病変のスクリーニングを実施したのが皮膚科専門医でなく治験担当医が判断していたため、見逃された可能性が指摘されています。また、4例中1例は試験開始1年前から病変自体は認められていたとのことでありました。

国内試験および米国試験いずれに関しても、疫学データとの比較からAMG0001投与例において悪性腫瘍の発現が多いことを示す所見は認められていません。また、確認された悪性腫瘍は比較的一般的な癌が多く、稀な悪性腫瘍が多くみられたというような偏りもみられませんでした。以上より、これまでに実施されたAMG0001の臨床試験の結果からは、AMG0001による悪性腫瘍発現への影響を示唆する所見は特にみられていないと考えています。

- 1 重松宏、安田慶秀、田辺達三. 重症虚血肢をめぐる諸問題；日本の現状と診断基準. Therapeutic Research 13: 4099-4109, 1992.
- 2 Yamamoto K, Miyata T, Nagawa H. The high prevalence of colorectal neoplasms in preoperative patients with abdominal aortic aneurysm or peripheral artery disease. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2007;33:397-400.

照会②

悪性腫瘍発現 6 例 / 7 件それぞれについて、投与前のスクリーニング検査（腫瘍マーカー検査など）の結果、投与後の腫瘍の発現日から考え、悪性腫瘍との因果関係について見解を説明願います。

【回答】

個別の症例について、試験物提供者であるアンジェス MG 株式会社 2008 年 3 月 27 日の製造販売承認申請における照会事項回答から引用し回答致します。腫瘍との因果関係については明確に関連があるものではなく、因果関係が否定できない、可能性あり、自然経過による発生と考えられると判断されています。

試験名	被験者 ID	性別 年齢	悪性腫瘍 の既往	治験薬 AMG0001 投与量	治験薬 AMG0001 投与日	有害事象 (悪性腫瘍)	治験薬初回投 与からの日数 (発現日)	転帰	治験薬投与前の 当該悪性腫瘍関連所見	治験薬投与後の 当該悪性腫瘍関連所見	腫瘍との因果関係についての 治験依頼者の見解
ASO 第 III 相試験 AMG0001-JN-101	AMG-1- 38-02	男 73 歳	なし	4 mg	2006/11/28 2006/12/26	前立腺癌	80 日 (2007/2/16)	未回復	2006/10/11 PSA : 6.0ng/mL 2006/10/25 PSA-ACT : 3.9ng/mL 2006/11/7 尿細胞診：ク ラス 2 と悪性腫瘍は陰性	2007/2/16 PSA-ACT : 18.6ng/mL 2007/2/24 PSA-ACT : 13.0ng/mL 2007/3/28 前立腺生検 : well differentiated adenocarcinoma を認め gleason 3+3 2007/4/24 PSA-ACT : 5.1ng/mL 2007/5/9 PSA-ACT : 6.3ng/mL	本有害事象「前立腺癌」は、治験薬の最終投 与 52 日後の腫瘍マーカー (PSA-ACT) 検査 結果が高値 (18.6ng/mL) であったことを考 えて実施された前立腺生検にて発現が確認さ れている。治験薬の投与前に実施された腫瘍 マーカー (PSA-ACT) 検査では健常人基準 値上限 (1.1ng/mL) を上回る数値 (3.9ng/mL) が確認されていたが、前立腺癌 の cut-off 値 (5.5ng/mL) 未満であり合併症 の前立腺肥大の所見として矛盾はなく、また 前立腺触診・尿細胞診でも明らかな悪性所見 は認められなかったことから治験薬投与前に は前立腺生検は実施されていない。このた め、癌がもともと存在していたのか、治験薬

試験名	被験者ID	性別 年齢	悪性腫瘍 の既往	治験薬 AMG0001 投与量	治験薬 AMG0001 投与日	有害事象 (悪性腫瘍)	治験薬初回投 与からの日数 (発現日)	転帰	治験薬投与前の 当該悪性腫瘍関連所見	治験薬投与後の 当該悪性腫瘍関連所見	腫瘍との因果関係についての 治験依頼者の見解
											投与後に新たに発生したのかは不明であるが、治験薬投与後に確認されていることから治験薬との因果関係は否定できないと考え「可能性あり」と判断する。しかし、本被験者は高齢（発現確認時：73歳）であり、本邦における前立腺癌の発生頻度（70歳を超えると2〜3割に前立腺癌が発生しているとの報告あり）より、自然経過で癌が発生した可能性もあるものと考ええる。
	AMG-1- 21-01	男 76歳	なし	4 mg	2005/5/26 2005/6/23	胃腺癌	83日 (2005/8/17)	回復	2004/8/11 上部消化管内 視鏡：胃ポリープを認め るも、悪性所見はなし。 生検は実施せず。 2004/12/20 上部消化管 内視鏡：ポリープのサイ ズ変化なし。特に処置不 要。	2005/8/17 上部消化管内 視鏡：胃腺腫（疑） 2005/8/30 組織診断：胃 前庭部後壁から生検した 組織より、高度異型腺腫 と高分化腺癌の境界的な 病変 borderline lesion と 考えられる。 2005/9/27 組織診断：胃 EMR 材料（胃前庭部後 壁の病変）の組織所見よ り「胃腺癌」と診断され る。	治験薬投与前の内視鏡写真の再検討によって「胃腺癌」の発生部位に同様（同部位、同サイズ）の隆起が認められ、患者の胃粘膜に投与前より何らかの病変が存在していたことが確認された。しかしながら、投与前の検査では、生検による病理検査を行っていないことから、隆起部位が悪性化した可能性は否定できないと考えられるため、治験薬との因果関係は「可能性あり」と判断する。
	AMG-1- 29-02	女 75歳	なし	4 mg	2005/6/30 2005/7/28	肺癌	432日 (2006/9/5)	死亡	2004/3/12 胸部 CT：肺 臓に所見記載なし。 2004/10/6 胸部 CT：肺	2005/9/30 下投造影 CT：尾側半分しかスキ ャンされていないが、主 投与前後で複数回にわたって施行された胸部	本有害事象（肺癌）は治験薬の最終投与404日後に発現が確認されている。治験薬の投与前後で複数回にわたって施行された胸部

試験名	被験者 ID	性別 年齢	悪性腫瘍 の既往	治験薬 AMG0001 投与量	治験薬 AMG0001 投与日	有害事象 (悪性腫瘍)	治験薬初回投 与からの日数 (発現日)	転帰	治験薬投与前の 当該悪性腫瘍関連所見	治験薬投与後の 当該悪性腫瘍関連所見	腫瘍との因果関係についての 治験依頼者の見解
TAO 一般臨床試験 AMG0001-JN-102	AMG-2- 02-03 ¹⁾	男 49 歳	なし	4 mg	2005/1/26 2005/2/28	食道扁平上皮 癌	91 日 (2005/4/27)	回復	2004/3/31 上部消化管内 視鏡検査：食道カンジダ 症を認める。 2004/4/16 下部消化管内 視鏡検査：上行結腸、及 び S 状結腸に adenoma を 認める。生検の結果が を否定。 2004/12/22 上部消化管 内視鏡検査：慢性胃炎と 非特異性食道炎（ルゴ-	2005/4/27 上部消化管内 視鏡検査：前回ルゴール 染色帯部分が不染帯と なり、生検の結果「食道 扁平上皮癌」と診断され る。	CT 検査では腫瘍に明らかな悪性所見は認め られなかったことから、それ以上の精密検査 は実施されていない。このため癌がもともと 存在していたのか、治験薬投与後に新たに発 生したのかは不明ではあるが、治験薬の投与 後に確認されていることから治験薬との因果 関係は否定できないと考え「可能性あり」と 判断する。しかしながら、本被験者では治験 薬投与後に血清中 HGF 濃度の上昇がみられ ていないこと、また腫瘍は早期発見が困難な 癌種であること、さらに本被験者は高齢であ ることなどから、自然経過により発生した可 能性も高く、治験薬との因果関係は低いと考 える。

試験名	被験者 ID	性別 年齢	悪性腫瘍 の既往	治験薬 AMG0001 投与量	治験薬 AMG0001 投与日	有害事象 (悪性腫瘍)	治験薬初回投 与からの日数 (発現日)	転帰	治験薬投与前の 当該悪性腫瘍関連所見	治験薬投与後の 当該悪性腫瘍関連所見	腫瘍との因果関係についての 治験依頼者の見解
米国第 II 相試験 AG-CLL-0202	1023- 2305	女 78 歳	あり	4 mg	2004/6/7 2004/7/6	右結腸直腸癌	365 日 (2005/6/7)	回復	<p>ル染色による淡染色帯)を認めるが、生検は実施せず。</p> <p>1991/3/13 結腸鏡検査：直腸に小さな癌を確認。</p> <p>1991/4/2 S 状結腸癌切除術</p> <p>生検：分化度の高い腺癌。粘膜及び粘膜下組織に局限。リンパ節への転移は認めない。</p> <p>1992/3/23 結腸鏡検査：癌再発の所見なし。2 箇所のポリロープ切除。</p> <p>1993/5/3 腫瘍マーカー (CEA) 検査：5.9ng/ml</p> <p>1993/5/14 腹部、骨盤 CT：異常所見なし。</p> <p>1994/4/20 結腸鏡検査：癌再発の所見なし。4 箇所のポリロープ切除。</p> <p>1996/6/12 腫瘍マーカー (CEA) 検査：3.9ng/mL</p> <p>結腸鏡検査：癌再発の所見なし。2 箇所のポリロープ</p>	<p>2005/4/26 結腸鏡検査：浸潤性の盲腸腫瘍 (低悪性度の腺癌) を認める。</p> <p>2005/5/13 腹部、骨盤 CT：腫瘍転移の所見なし。</p> <p>2005/6/7 探索的開腹術：結腸癌を認める。</p>	<p>本有害事象 (結腸癌) は治験薬投与の約 2 年前には確認されていなかったものが、治験薬の最終投与の約 1 年後に新たに発生が認められたものであり、治験薬の投与後に発現していることから、治験薬との因果関係は否定できない (因果関係：「可能性あり」と判断する。しかしながら、この被験者には治験薬の投与を受ける約 13 年前に「直腸 S 状結腸癌」の既往があり、またその後 1~2 年毎の結腸鏡フォローアップ検査にて新規の結腸ポリロープ発生が 3 回確認されていることから、本事象の発現はこの被験者の自然経過において発生した可能性が高いと考える。</p>

試験名	被験者 ID	性別 年齢	悪性腫瘍 の既往	治験薬 AMG0001 投与量	治験薬 AMG0001 投与日	有害事象 (悪性腫瘍)	治験薬初回投 与からの日数 (発現日)	転帰	治験薬投与前の 当該悪性腫瘍関連所見	治験薬投与後の 当該悪性腫瘍関連所見	腫瘍との因果関係についての 治験依頼者の見解
ASO 第 III 相試験 長期予後調査 AMG0001-JN-101	AMG-I- 03-01	男 76 歳	なし	4 mg	2004/12/10 2005/1/11	前立腺癌	973 日 (2007/8/10)	軽快	<p>治験薬投与前の 当該悪性腫瘍関連所見</p> <p>ブ切除。 1997/2/19 結腸鏡検査： 癌再発の所見なし。 1997/6/9 腹部、骨盤 CT：異常所見なし。 腫瘍マーカー (CEA) 検 査：6.9ng/mL 2002/6/21 結腸鏡検査： 再発性癌、新たなポリ プは確認されず。</p> <p>2001/10/11 PSA： 6.4ng/mL 2002/1/17 PSA： 4.3ng/mL 2003/1/31 PSA： 3.8ng/mL 2003/7/29 PSA： 4.8ng/mL 2004/2/2 PSA：5.6ng/mL 2004/11/4 PSA-ACT： 4.6ng/mL 2004/11/5 前立腺触診： 極軽度前立腺肥大、前立 腺癌を疑う所見なし</p>	<p>治験薬投与後の 当該悪性腫瘍関連所見</p> <p>2005/2/28 PSA-ACT： 6.0ng/mL 2005/3/25 PSA-ACT： 7.1ng/mL 2005/4/18 PSA： 11.0ng/mL 2005/4/18 前立腺超音波 検査、前立腺触診：前立 腺肥大はあるが、前立腺 癌を疑う所見はなし 2005/7/11 PSA： 11.0ng/mL 2005/9/27 PSA： 11.0ng/mL 2005/12/15 PSA：</p>	<p>腫瘍との因果関係についての 治験依頼者の見解</p> <p>本事象は治験薬最終投与 941 日後に実施され た前立腺生検で発現が確認されている。被験 者は治験薬投与前から前立腺肥大を認めてい たが、癌を疑う所見はなかった。治験薬投与 後に前立腺癌が確認されていることから、治 験薬投与との因果関係を否定できない。</p>

試験名	被験者ID	性別 年齢	悪性腫瘍 の既往	治験薬 AMG0001 投与量	治験薬 AMG0001 投与日	有害事象 (悪性腫瘍)	治験薬初回投 与からの日数 (発現日)	転帰	治験薬投与前の 当該悪性腫瘍関連所見	治験薬投与後の 当該悪性腫瘍関連所見	腫瘍との因果関係についての 治験依頼者の見解
TAO一般臨床試験 長期予後調査 AMG0001-JN-102	AMG-2- 02-03 ¹⁾	男 49歳	なし	4 mg	2005/1/26 2005/2/28	声門上喉頭扁 平上皮癌	603日 (2006/9/21)	回復	咽頭部位の検査所見なし	12.20ng/mL 2006/4/22 PSA : 16.07ng/mL 2006/7/20 PSA : 16.28ng/mL 2006/10/19 PSA : 18.71ng/mL 2007/1/19 PSA : 19.16ng/mL 2007/4/20 PSA : 20.80ng/mL 2007/7/3 PSA : 23.24ng/mL、PSA-ACT : 16.20ng/mL 2007/8/10 PSA : 19.7ng/mL 2007/8/10 前立腺生検 : Adenocarcinoma of the prostate (mod>por、 Gleason score 4+5=9)	本被験者は以前、治験薬最終投与58日後に 食道扁平上皮癌(治験薬との因果関係：可能 性あり)を発現し、内視鏡的粘膜切除術等に より切除、その後再発は認められていない。今 回、新たに治験薬最終投与570日後に喉頭フ

試験名	被験者ID	性別 年齢	悪性腫瘍 の既往	治験薬 AMG0001 投与量	治験薬 AMG0001 投与日	有害事象 (悪性腫瘍)	治験薬初回投 与からの日数 (発現日)	転帰	治験薬投与前の 当該悪性腫瘍関連所見	治験薬投与後の 当該悪性腫瘍関連所見	腫瘍との因果関係についての 治験依頼者の見解
											<p>ファイバースコープ検査により「声門上破頭扁平上皮癌」が確認された。本有害事象は治験薬投与後に新たに確認された事象であり、他に明らかな発生原因が特定できないことから、本有害事象と治験薬との因果関係は否定できず「可能性あり」とした。しかしながら、治験薬投与後の時間経過及び被験者本人の要因や生活習慣を考慮すると、自然経過で発症した可能性が高いと考える。</p>

照会③

報告では投与回数 12 回、本研究は最大 3 回とありますが、本薬投与回数（量）と悪性腫瘍発現との関連性について見解を説明願います。

【回答】

当該報告の試験（AG-CLI-0209）及び各試験の悪性腫瘍発現例における本薬投与回数、投与量について、下表に示します。

試験名	AMG0001 投与例数 ¹⁾	悪性腫瘍 発現例数 ²⁾	悪性腫瘍発現例に対する AMG0001 投与		
			投与回数	投与量	総投与量
AG-CLI-0209	10 例	1 例	12 回	4mg/回	48mg
AMG0001-JN-101 ASO 第Ⅲ相試験	39 例	4 例	2 回	4mg/回	8mg
AMG0001-JN-102 TAO 一般臨床試験	10 例	2 例	2 回	4mg/回	8mg
AG-CLI-0202 米国第Ⅱ相試験 ¹⁾	26 例	4 例	3 回	0.4mg/回	1.2mg
	25 例	2 例	2 回	4mg/回	8mg

1) プラセボにおける悪性腫瘍発現例を除く

当該報告の試験（AG-CLI-0209）では 10 例に投与予定のうち、1 例で悪性腫瘍が発現しました。投与回数は 12 回で、計 48mg が投与されました。これまでの試験における悪性腫瘍発現例では、AMG0001-JN-101 試験はプラセボ群、AMG0001 4.0mg×2 群のうち 4.0mg×2 群 39 例のうち、悪性腫瘍発現は 4 例、投与回数は 2 回で計 8.0mg が投与されました。AMG0001-JN-102 試験は 10 例のうち、悪性腫瘍発現は 2 例、投与回数は 2 回で計 8.0mg が投与されました。AG-CLI-0202 試験はプラセボ群、AMG0001 0.4mg×3 群、4.0mg×2 群、4.0mg×3 群の 4 群のうち 0.4mg×3 群 26 例のうち 4 例及び 4mg×2 群 25 例のうち 2 例、計 6 例でした。各試験で症例数、観察期間、悪性腫瘍の発現期間が異なり、また症例数が少ないため、本薬投与回数（量）と悪性腫瘍発現の傾向や関連性については判断がつかかねるものの、関連性は低いと考えます。

照会④

本薬投与による悪性腫瘍の増大などの作用の可能性についての見解を説明願います。

【回答】

本臨床研究の遺伝子治療臨床研究実施計画書「8.2.1 導入遺伝子の発現産物のがん原性」から引用し回答致します。

HGF は腫瘍細胞の増殖促進作用を有することが知られており、その受容体ががん原遺伝子である c-Met であることから、腫瘍細胞に対する直接的な増殖促進作用あるいは血管新生作用を介した間接的な作用を及ぼす可能性は否定できません。しかしながら、ラットを用いた静脈内投与による薬物動態試験結果より、血液中に移行した AMG0001 は速やかに不活性体に代謝され、投与部位以外の主要臓器では不活性な核酸断片として存在していることが示されていることから、投与部位以外の遠隔臓器においてヒト HGF たん白質が産生される可能性は極めて低いと考えられます。また、アンジェス社が実施した慢性動脈閉塞症（閉塞性動脈硬化症又はバージャー病）患者を対象とした臨床試験及び重症安定狭心症患者を対象とした臨床試験において、AMG0001 の投与により血清中ヒト HGF 濃度が AMG0001 に起因する生理的濃度範囲を超えるような上昇を示した症例は認められていないことから[1-7]、投与部位において発現したヒト HGF たん白質が全身性に影響を及ぼす可能性は低いと考えられます。

また、AMG0001 投与部位近傍に腫瘍が存在した場合に、ヒト HGF たん白質がそれらの腫瘍に対して増殖作用を及ぼす可能性について、ヒト腫瘍細胞株を大腿部皮下に移植したヌードマウスを用いて、AMG0001 を腫瘍近傍の大腿部筋肉内に投与し、腫瘍増殖に及ぼす影響を確認する試験が実施されています。その結果、腫瘍増殖及び腫瘍転移への影響は認められませんでした。

以上のことから、AMG0001 の筋肉内投与による遺伝子治療の場合、がん原性のリスクは極めて低いと考えられます。

【参考文献】

1. Morishita R, Makino H, Aoki M, et al. Phase I/IIa Clinical Trial of Therapeutic Angiogenesis Using hepatocyte Growth Factor Gene Transfer to Treat Critical Limb Ischemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2011;31:713-20.
2. Makino H, Aoki M, Hashiya N, et al. Long-term follow-up evaluation of results from clinical trial using hepatocyte growth factor gene to treat severe peripheral arterial disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2012 Oct;32(10):2503-9.
3. Shigematsu H, Yasuda K, Iwai T, et al. Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial of Hepatocyte Growth Factor Plasmid for Critical Limb Ischemia. *Gene Ther* 2010;17:1152-61.
4. Shigematsu H, Yasuda K, Sasajima T, et al. Transfection of Human HGF Plasmid DNA Improves Limb Salvage in Burger's Disease Patients With Critical Limb Ischemia. *Int Angiol* 2011;30:140-9.
5. Powell RJ, Simons M, Mendelsohn FO, et al. Results of a Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Assess the Safety of Intramuscular Injection of Hepatocyte Growth Factor Plasmid to Improve Limb Perfusion in Patients With Critical Limb Ischemia. *Circulation* 2008;118:58-65.

6. Powell RJ, Goodney P, Mendelsohn FO, et al. Safety and Efficacy of Patient Specific Intramuscular Injection of HGF Plasmid Gene Therapy on Limb Perfusion and Wound Healing in Patients with Ischemic Lower Extremity Ulceration: Results of the HGF-205 trial. J Vasc Surg 2010;52:1525-30.
7. 「狭心症患者に対する AMG0001 の第 I 相臨床試験総括報告書 (AG-IHD-0101)」(アンジェス社、社内資料)

照会⑤

上記を総合的に考えて、新たな対応の必要性の有無について見解を説明願います。

【回答】

当該報告は、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く報告対象としました。

本研究では、「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ます。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ます。

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ましたが、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ります。

当該報告は、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ます。


したがって、当該報告については、試験物概要書の別冊で本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や、その他の対応は必要ないと考えています。

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します。

遺 伝 子 治 療 等 臨 床 研 究 重 大 事 態 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：06-6879-5019)
	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/4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AMG001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)	
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

	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
	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 名 称 連 絡 先

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


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 大阪大学医学部附属病院 循環器内科長 教授	氏 名 坂田 泰史 

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上前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 style="background-color: black; width: 100%; height: 100px; margin: 10px 0;"></div> <p>以上の経緯からAMG0001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すこととなった。</p>	
対象疾患及びその選定理由	<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>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>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月に閉経後腫出血が認められ、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>重大事態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（重大事態）「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月に閉経後の腫出血、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日に当該重大事態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。腫瘍の外側は厚く頭着で、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</p>

	<p>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。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く報告対象とした。</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。