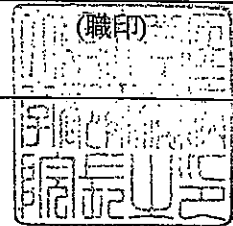


遺伝子治療臨床研究実施計画申請書

平成 26 年 4 月 7 日

厚生労働大臣 殿

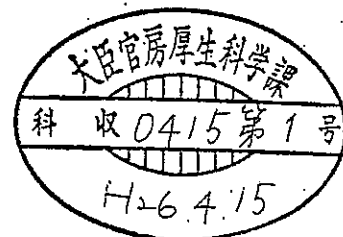
実 施 施 設	所 在 地	大阪府吹田市山田丘 2 番 15 号 (郵便番号: 565-0871)
	名 称	国立大学法人 大阪大学医学部附属病院 (電話番号: 06-6879-6551) (FAX 番号: 06-6879-6549)
	代 表 者 役 職 名・氏 名	国立大学法人 大阪大学医学部附属病院 病院長 金倉 譲



下記の遺伝子治療臨床研究について、別添の実施計画に対する意見を求めます。

記


遺 伝 子 治 療 臨 床 研 究 の 課 題 名	統括責任者の所属・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	大阪大学大学院医学系研究科 老年・高血圧内科 教授 樂木 宏美



遺伝子治療臨床研究実施計画概要書


平成26年4月7日 (申請年月日)


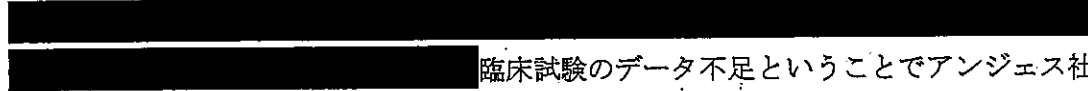
研究の名称	慢性動脈閉塞症（閉塞性動脈硬化症又はビュルガー病）を対象としたAMG0001の筋肉内投与による遺伝子治療
研究実施期間	先進医療Bの承認取得日から1年間

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	楽木 宏実	
実施の場所	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））	
統括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・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
	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
	中神 啓徳	大阪大学大学院連合小児発達学研究所・ 健康発達医学講座・寄付講座・教授	多施設共同研究の事務局業務
	島村 宗尚	大阪大学大学院連合小児発達学研究所・ 健康発達医学講座・寄付講座・准教授	多施設共同研究の事務局業務

統括責任者以外の研究者	南野 徹	新潟大学医歯学総合病院・ 循環器内科・教授	他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	他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	他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	他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	他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	他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	他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

審査委員会 が 研究計画の 実施を 適当と認 める理由	<p>当該遺伝子治療臨床研究は、「遺伝子治療臨床研究に関する指針 [平成 14 年 3 月 27 日 文部科学省・厚生労働省告示 1 号 (平成 16 年 12 月 28 日 全部改正、平成 20 年 12 月 1 日 一部改正)]」の必要な条件を満たしていると認める。</p> <p>当該遺伝子治療臨床研究の対象、遺伝子治療用医薬品である AMG0001、試験デザイン、及び評価項目等は、大阪大学医学部附属病院 (以下、当院) で過去に実施した「HGF 遺伝子プラスミド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) の治療のための遺伝子治療臨床研究」、並びに当該成果を活用してアンジェス MG 株式会社が国内で実施した「AMG0001 の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」及び「AMG0001 のピュルガー病を対象とした一般臨床試験」を踏襲している。また、これらの遺伝子治療臨床研究は、事前に AMG0001 の品質及び安全性についての厚生労働大臣の確認・了承を得たうえで実施され、既存療法抵抗性患者の症状を改善する効果が示唆され、その安全性については問題ない結果が得られている。</p> <p>当該遺伝子治療臨床研究については、これまでに実施された遺伝子治療用医薬品 AMG0001 と同一薬を用い、上記の遺伝子治療臨床研究の内容から特段新規性を認めるものではなく、今後の開発の参考となるデータ取得を目的として実施されるものである。</p> <p>以上より、当該遺伝子治療臨床研究の実施は妥当であると認める。</p>
--	---

	審査委員会の長の職名	氏名
	大阪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 大阪大学大学院医学系研究科 小児科学・教授	大園 恵一 

研究の区分	遺伝子治療臨床研究	遺伝子標識臨床研究
研究の目的	<p>本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、本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> <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、   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本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>	
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>	
遺伝子の種類及びその導入方法	<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 pVAX1TM を基本骨格としている。pVAX1TM の主な用途は DNA ワクチ</p>	

	<p>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。</p>
<p>安全性についての評価</p>	<p>様々な動物種を用いて実施した AMG0001 の毒性試験 (単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、局所刺激性試験及び抗原性試験)、担がんマウスを用いた AMG0001 の腫瘍増殖への影響確認試験、並びに中枢神経系及び呼吸・循環器系に対する安全性薬理試験の結果を記載する。</p> <p>現在までに得られている全ての毒性試験結果の概要を表1に示す。</p>

表1 毒性試験結果一覧

試験番号	試験項目	動物種/系統	投与経路	投与期間 (回復期間)	AMG0001 投与量 (mg/kg)	試験結果
A001-TC-101-G	単回投与毒性	ラット/SD	i.m.	単回投与	0, 10.0	概略の致死量 > 10.0 mg/kg
A001-TC-107-G					0, 10.0	
A001-TC-159-G			i.v.		0, 10.0 (B-H 製剤), 10.0 (S-F 製剤)	
A001-TC-102-G		カニクイザル	i.m.		2.5	概略の致死量 > 2.5 mg/kg
A001-TC-104-G	反復投与毒性	ラット/SD	i.m.	1 箇月間隔 4 回投与(1 箇月)	0, 0.5, 1.5, 5.0 mg/kg/月	無毒性量 5.0 mg/kg/月
A001-TC-111-G				1 週間間隔 5 回投与(4 週間)	0, 5.0 mg/kg/週	無毒性量 5.0 mg/kg/週
A001-TC-108-G, G1			i.v.	14 日間 (14 日間)	0, 0.6, 2.5, 10.0 mg/kg/日	無毒性量 10.0 mg/kg/日
A001-TC-108-G, G1, G2, G3		カニクイザル	i.m.	1 箇月間隔 4 回投与(1 箇月)	0, 0.25, 0.8, 2.5 mg/kg/月	無毒性量 2.5 mg/kg/月
A001-TC-188-G1	遺伝毒性 多臓器コメット アッセイ	ラット/SD	i.v.	24 時間間隔 2 回投与	0, 10.0	肺及び腎臓に おいて DNA 初期損傷誘発 作用なし
A001-TC-035-N	がん原性 担がんマウスを 用いた腫瘍増殖に 対する影響	マウス/ BALB/cA Jcl-nu	i.m.	単回投与 (腫瘍細胞株: Mewo, HT-29)	0.05, 0.25 mg/匹	いずれの腫瘍 細胞株においても 腫瘍増殖促進作用 及び腫瘍転移なし
A001-TC-118-G A001-TC-164-G	局所刺激性 (筋肉)	ウサギ/NZW	i.m.	単回投与	0.17 mg/mL (B-H / S-P 製剤)	生理食塩液と ほぼ同程度の 筋肉障害性
A001-TC-115-G A001-TC-132-N A001-TC-147-G	抗原性	マウス/ BALB/c マウス/ C3H/He	s.c. i.p.	2 週間間隔 で 3 回投与	感作: 25 (B-H / S-P 製剤) 誘発: 2.5	ASA 及び PCA 反応共に陰性
		モルモット/ Hartley	s.c.	2 週間間隔 で 3 回投与	感作: 2.5 (B-H / S-P 製剤) 誘発: 2.5	
A101-TC-175-G	中枢神経系	ラット/SD	i.m.	単回投与	0, 0.5, 5.0	中枢神経系への 影響なし
A001-TC-176-G, A001-TF-176-N1	中枢神経系 呼吸・循環器系	カニクイザル	i.m.	単回投与	0, 0.25, 2.5	行動への影響なし 呼吸・循環器系 への影響なし

AMG0001 のラット単回筋肉内及び静脈内投与における概略の致死量は、いずれの投与経路においても 10.0 mg/kg を超える量であった。AMG0001 のサル単回筋肉内投与における概略の致死量は 2.5 mg/kg を超える量であった。

ラット筋肉内 1 週間間隔 5 回投与毒性試験及びラット静脈内 14 日間反復投与毒性試験では、AMG0001 投与群の投与部位において AMG0001 の刺激性に起因すると考えられる炎症性変化が認められたが、いずれもごく軽度な変化であり、また明らかな回復性が認められたことから、毒性学的に重大な意義はないと考えられた。その他に AMG0001 投与に関連した変化は認められなかった。ラット筋肉内 1 箇月間隔 4 回投与毒性試験では、血清中の抗ヒト HGF 抗体価の上昇が 1.5 mg/kg 及び 5.0 mg/kg 投与群の少数例で認められた。無毒性量は、ラット筋肉内 1 箇月間隔 4 回投与毒性試験では 5.0 mg/kg/月、1 週間間隔 5 回投与毒性試験では 5.0 mg/kg/週、ラット静脈内 14 日間反復投与毒性試験では 10.0 mg/kg/日、サル筋肉内 1 箇月間隔 4 回投与毒性試験では 2.5 mg/kg/月であった。

AMG0001 の発がんイニシエーション作用を検討するため、肺及び腎臓における DNA 初期損傷誘発性についてラット多臓器コメットアッセイを用いて評価した。その結果、いずれの臓器においても AMG0001 による DNA 初期損傷誘発作用は認められなかった。また、AMG0001 の発現産物である HGF には腫瘍細胞増殖促進作用があることが知られていることから、担がんマウスを用いた腫瘍増殖への影響確認試験を実施した。その結果、担がんマウスでは AMG0001 による腫瘍増殖及び腫瘍転移への影響は認められなかった。

AMG0001 製剤の臨床使用濃度 (0.17 mg/mL) における局所忍容性は、生理食塩液とほぼ同程度と考えられた。AMG0001 の抗原性は認められなかった (ASA 及び PCA 試験で共に陰性)。

安全性薬理試験の結果から、AMG0001 について中枢神経系、呼吸・循環器系への影響はないものと推察された。

これまでに実施された AMG0001 の国内外の末梢動脈疾患患者を対象とした臨床研究及び臨床試験の概要を以下の表 2 に示す。

表 2 AMG0001 の臨床試験の概要

試験名	治験の相 (実施国)	対象疾患	デザイン	症例数	投与量	結果
AMG0001- JN-100	第 I/II 相 (日本)	間欠性跛行 あるいは重症 虚血肢を 有する閉塞性 動脈硬化症又は ビュルガー病	非盲検	AMG0001 22 例	20mgx2/日 Q,28日後* 40mgx2/日 Q,28日後 * 最初の 6例は 14日後に Q, 4mg を投与	<ul style="list-style-type: none"> 安全性上の問題はなかった。 64%の症例で潰瘍の改善が認められ、62%の症例で安静時疼痛の改善が認められた。
AG-CLI- 0202 (HGF- STAT)	第 II 相 (米国)	重症虚血肢を 有する閉塞性 動脈硬化症	二重 盲検	AMG0001 78 例 プラセボ 26 例	0.4mgx3/日 Q,14,28日後 40mgx2/日 Q,28日後 40mgx3/日 Q,14,28日後	<ul style="list-style-type: none"> TcPO₂ で有意な増加が認められた。 潰瘍サイズに変化がみられなかった。 安静時疼痛は変化がみられなかったが SF36 (体の痛み) で減少がみられた。 安全性上の問題はなかった。
AG-CLI- 0205	第 II 相 (米国)	重症虚血肢を 有する閉塞性 動脈硬化症	二重 盲検	AMG0001 21 例 プラセボ 6 例	40mgx3/日 Q, 14, 28日後	<ul style="list-style-type: none"> 潰瘍治癒、安静時疼痛、血行動態値 (TP,TBI) では AMG0001 群で好ましい結果であった。 安全性上の問題はなかった。
AMG0001- JN-101	第 III 相 (日本)	重症虚血肢を 有する閉塞性 動脈硬化症	二重 盲検	AMG0001 29 例 プラセボ 15 例	40mgx2/日 Q,28日後	<ul style="list-style-type: none"> 12 週後において AMG0001 群で有意な潰瘍の改善がみられ、複合した改善率でも有意差を認めた。 安全性上の問題はなかった。
AMG0001- JN-102	第 III 相 (日本)	重症虚血肢を 有する バージャー病	非盲検	AMG0001 10 例	40 mgx2/日 Q, 28 日後 56 日目に 追加投与可能	<ul style="list-style-type: none"> 12 週後において 9 例中 6 例で潰瘍の改善を認めた。

また、各試験における安全性及び有効性については、以下のとおりである。

(1) AMG0001-JN-100 試験 (国内試験)

血行再建術の適応がなく、かつ既存の内科的治療が無効な閉塞性動脈硬化症及びビュルガー病患者を対象として、研究者主導の臨床研究として実施された。第一ステージでは、AMG0001 0.4 mg の予備投与で安全性に問題が認められないことが確認された後、AMG0001 2.0 mg を 4 週間隔で 2 回投与した際の安全性が検討された。その後第二ステージでは、AMG0001 2.0 mg と 4.0 mg の 4 週間隔 2 回投与で用量反応性の検討 (第二ステージ) が行われた。

その結果、AMG0001 の 4.0 mg までの忍容性が確認された。また、第二ステージでは 2.0 mg と 4.0 mg で有効性に差は認められなかった。

(2) AMG0001-JN-101 試験 (国内試験)

血行再建術の施行が困難でかつ既存の内科的治療が無効な重症虚血肢を有する閉塞性動脈硬化症患者を対象に、AMG0001 の有効性を検討した。その結果、中間解析において AMG0001 群のプラセボ群に対する優越性が検証された。また、安全性について、AMG0001 の忍容性に問題は認められなかった。

(3) AMG0001-JN-102 試験 (国内試験)

血行再建術の施行が困難でかつ既存の内科的治療が無効な潰瘍を有するビュルガー病患者を対象に、AMG0001 の有効性と安全性を検討した。その結果、潰瘍の改善において良好な有効性が示された。また、安全性について、AMG0001 の忍容性に問題はみられなかった。

(4) AG-CLI-0202 試験 (海外試験)

血行再建術の適応がない重症虚血肢を有する閉塞性動脈硬化症を対象に、AMG0001 0.4 mg の 2 週間毎 3 回投与、AMG0001 4.0 mg の 4 週間毎 2 回投与、AMG0001 4.0 mg の 2 週間毎 3 回投与及びプラセボ投与の安全性及び有効性の検討を米国にて行った。

その結果、有効性については評価項目のひとつである TcPO₂ の変化量では各群間に統計学的に有意な差は認められなかったが、観察期間中に TcPO₂ の改善が認められた症例を除いた層別解析では、プラセボ群と 4.0 mg×3 群とで統計学的有意差が認められた。また、安全性については、AMG0001 4.0 mg の 2 週間隔 3 回投与までの忍容性に問題はみられなかった。

(5) AG-CLI-0205 試験 (海外試験)

国内の AMG0001 の臨床試験では投与方法を虚血部位と定めていたが、米国第 II 相試験では膝上 4 箇所、膝下 4 箇所と治験実施計画書で定めており、日本の試験とは大きく投与方法が異なっていた。そこで、本試験は日本の試験と同様に下肢の虚血部位に投与する方法で実施された。血行再建術の適応がない重症虚血肢を有する閉塞性動脈硬化症を対象に、AMG0001 4.0 mg の 2 週間毎 3 回投与及びプラセボ投与の安全性及び有効性の検討を米国にて行った。しかし、骨や腱の露出を伴う潰瘍や壊死を伴うような重症の症例が多く登録され、有効性の評価が困難と判断されたことより、目標の 48 例に対し 27 例が登録された時点で新規症例登録を中止した。

以上、AMG0001 の安全性プロファイルを検討した結果、AMG0001 に特有の注視すべき有害事象は認められていない。

遺伝子治療臨床研究の実施が可能であると判断する理由

AMG0001 は、血管新生作用を有するプラスミド DNA であることから、一般的な理論的リスクとして、投与部位近傍における異常な血管新生、投与部位以外の遠隔臓器における血管新生に伴う有害反応の発生、及び AMG0001 に対する過剰な免疫応答の可能性がある。

しかしながら、各試験を通じて比較的高い頻度で認められた有害事象は、投与手技に関連する事象であり、投与部位での血管腫発生等異常な血管新生は認められなかった。

遠隔臓器への影響については、各臨床試験において AMG0001 投与に起因する血中 HGF 濃度の上昇はみられていないこと、血管新生に起因することが疑われる増殖糖尿病網膜症等の有害事象の発生は認められていないこと、及び *in vitro* 試験において AMG0001 がヒト血清中で速やかに代謝されることが示されていること等から、投与部位以外の遠隔臓器へ影響を及ぼすリスクは低いと考える。

なお、AMG0001 との因果関係が完全には否定されなかった有害事象として悪性腫瘍が 6 例 7 件認められたが、個々の事象を詳細に検討した結果、いずれも AMG0001 との関連性は低いと判断している。

また、免疫応答反応の誘引因子となり得るような各種抗体の産生は認められず、AMG0001 が免疫応答を惹起させる可能性は低いことが示唆される。

これまで実施されてきた臨床試験の結果、既存療法で改善の認められない間歇性跛行、安静時疼痛及び潰瘍を有する閉塞性動脈硬化症又はピュルガー病患者における最大歩行距離、安静時疼痛、潰瘍症状の改善が認められている。

これまでに実施された AMG0001 の非臨床試験、臨床研究及び臨床試験の結果を総合的に判断し、AMG0001 の臨床研究を実施することは妥当であると判断する。

大阪大学医学部附属病院（以下、当院）では、このような先端医療技術の実用化応用を実現するために、平成 14 年 4 月に、橋渡し研究を支援して「未来医療」の開発を推進する「未来医療センター」を開設した。平成 23 年 7 月には、厚生労働省により、早期・探索的臨床試験拠点にも選定されている。

未来医療センターでは、GCP 準拠の細胞・組織加工施設を有するとともに、再生医療、細胞医療、遺伝子治療などの先端医療技術の臨床研究を実行する体制が整備されている。

また、当院では、既に当該遺伝子治療臨床研究と同様の AMG0001 を用いた遺伝子治療臨床研究の実施経験があり、その研究成果は論文化されている。

以上のことから、当院の先端医療技術の臨床応用研究の設備、体制、実績及び AMG0001 を用いた同様の遺伝子治療臨床研究の経験から、当該遺伝子治療臨床研究は適切に遂行可能である。

万が一、重篤な有害事象や不測の事態が発生したとしても、当院では、十分に高度な医療設備、スタッフ、高度救命救急センターを有することから、適切に対処することが可能であると考えられる。

実施計画

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、以下の臨床症状を有する患者を対象とする。

- ・安静時疼痛（Fontaine 分類 III 度）
- ・潰瘍（Fontaine 分類 IV 度）

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。

希釈後の AMG0001 の 1 部位あたりの投与液量は 3.0 mL とし、投与対象筋が小さい場合には 2.0 mL まで減じてよい。注射部位は虚血の状態により被験者ごとに決定する。入院、外来の別は問わない。

後観察期間終了後、初回投与 6 箇月後及び 12 箇月後に追跡調査（来院）を行い、初回投与 24 箇月後に、来院を義務としない安全性確認のための聞き取り調査を行う。当該遺伝子治療臨床研究の概略を図 1 に以下に示す。

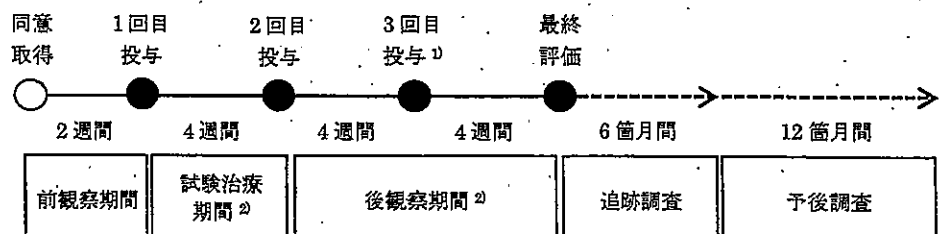


図 1 遺伝子治療臨床研究の概略

- 1) 3 回目投与は、2 回目投与後の評価結果により実施の可否を判断する。
- 2) 3 回投与の場合は、試験治療期間は 8 週間となり、後観察期間は 4 週間となる。

目標登録被験者数は、他施設での登録も含め全体で 6 名を予定している。研究実施期間は、先進医療 B 申請を行い、当該申請が承認された日を研究開始とし最終被験者の 1 回名投与開始 12 週間までを研究実施期間とする。

備考	<p>(1) 被験者の同意について： 本遺伝子治療臨床研究への参加候補となる患者本人に対して、同意説明文書を提供し、十分な説明を行った後、本遺伝子治療臨床研究への参加の同意を文書で取得する。また、本遺伝子治療臨床研究においては、単独で同意を取得できない者は被験者としない。 なお、被験者は、その申し出により同意を撤回し、本遺伝子治療臨床研究への参加をいつでも中止することができる。</p> <p>(2) 本遺伝子治療臨床研究については、平成26年1月8日の大阪大学医学部附属病院遺伝子治療臨床研究審査委員会で審議を行い、その化学的及び倫理的妥当性について了承されている。</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. この申請書は、正本 1 通及び副本 2 通を提出すること。
3. 字は墨・インクを用い、楷書ではっきり書くこと。
4. 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. 備考欄には、「第 4 その他」に掲げる各種指針への適合状況等、特記すべき事項について記載すること。
6. 大学等にあつては、この申請書の写しを文部科学大臣にも送付すること。