

患者さんへ（同意説明文書）、同意書、同意撤回書

患者さんへ

臨床研究課題名：「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」

研究責任者： 大阪大学医学部附属病院 老年・高血圧内科 楽木宏実

1. はじめに

この文書は、大阪大学医学部附属病院で実施している「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」について説明したものです。

- 1) この臨床研究に参加されることは、あくまでもあなたの自由意思によるものです。したがって、いつでも（たとえ臨床研究の途中でであっても）この臨床研究への参加を断ることができます。
- 2) この臨床研究に参加することによって、必ずしも個人的な利益が得られないかもしれませんが、しかし、あなたのご理解とご協力により、同じ疾患を抱えている人々やこれからの新しい医療に役立つ技術や情報が得られることが期待できます。
- 3) たとえこの臨床研究への参加を断っても、あなた自身がその後の治療で不利益をこうむることはありません。

この臨床研究は、大阪大学医学部附属病院の遺伝子治療臨床研究審査委員会（注 1）で計画が科学的に正しくなされているか、患者さんの人権を正しく守っているか、倫理的に正しく行われているかについて検討後、国の意見等を踏まえて承認されています。

この文書では、この臨床研究の目的、意義、方法、期待される効果、安全性と危険性、その他の関連した事項が説明されています。説明の内容を十分

理解していただいた上で、あなたがこの臨床研究へ参加するかどうかをお決めください。なお、あなたが抱かれている疑問については、どんなささいなことでも結構ですので、ご遠慮なくお尋ねください。(注1) 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は「遺伝子治療臨床研究に関する指針」(平成14年文部科学省/厚生労働省告示第1号)に基づいて、基礎医学の専門家、医師、法律や倫理の専門家などが委員として構成されているものです。手順書(審査の手順を定めた文書)・審査委員名簿および会議の議事録の概要は、大阪大学医学部附属病院 未来医療開発部未来医療センターのインターネットホームページ (<http://www.med.osaka-u.ac.jp/pub/hp-mctr/>) で公表しております。

2 慢性動脈閉塞症(閉塞性動脈硬化症とビュルガー病)とは



慢性動脈閉塞症では、歩くと足が痛くなり、一度休まないと歩けない(間歇性跛行)、じっとしていても足が痛い(安静時疼痛)、手や足の皮膚が欠損する(潰瘍)・四肢の組織が壊死するといった症状が現れます。これらの症状は、からだの動脈が狭くなったり(狭窄)、閉塞したりすることによる循環障害が原因とされています。

慢性動脈閉塞症は、その多くが動脈硬化を主な原因とする閉塞性動脈硬化症ですが、なかには原因不明とされているビュルガー病(閉塞性血栓性血管炎)という厚生労働省に難病指定されている病気もあります。

慢性動脈閉塞症の症状



歩くと足が痛くなる



じっとしていても足が痛い



潰瘍や壊死

あんせいじとうつう かいよう えし へいそくせいどうみやくこうかしょう
安静時疼痛や潰瘍・壊死をともなうような重症度の高い閉塞性動脈硬化症の患者さんの中でも薬物療法による効果が思わしくなく、手術療法が困難な患者さんに対しては、現状では標準的な治療法が確立されておらず、足を切断することになる場合も少なくない状況です。

3 現在行われている閉塞性動脈硬化症及びビュルガー病の治療法について

慢性動脈閉塞症の治療は、薬物療法と外科的治療があります。一般的に、長く歩くことができる間歇性跛行までの軽度症状に対しては、薬物療法での経過観察が選択されます。その後、症状が改善しない患者さん、または悪くなる患者さんでは、外科的治療が検討されます。特に、長く歩行することができない間歇性跛行、安静時疼痛または潰瘍・壊死の症状をもつ患者さんでは、血流を調べる画像検査や全身状態の精密検査を行ったうえで、外科治療が考慮されます。この外科的治療は、血行再建術といわれています。特に、大きな血管に対するバイパス手術が適用される場合は、血流回復の成功確率が高く、患者さんの満足度も高い治療法になっています。

一方、間歇性跛行、安静時疼痛または潰瘍・壊死の症状をもつ患者さんでは、放置すると肢切断に至る可能性が高く、血行再建術が必要ですが、下肢の動脈が広い範囲で狭くなったり、つまったりしていることがあります。このような患者さんでは、患者さんご自身の静脈を移植する積極的な血行再建術を行っており、足の関節領域の小さな動脈に対する移植も可能になっています。

また、血管が狭くなっていたり、つまっていたりしても、その距離が短い場合には、ステント（金属でできた網目状の筒状の医療機器）治療を行っています。複数部位の血流再開が必要とされる場合には、血行再建術とステント治療を併用することもあります。血行再建術が困難な患者さんに対しては、からだの末端の血管を拡張させる目的で胸やお腹の中の神経節をとる手術があり（胸部交感神経節切除術、腹部交感神経節切除術）、歩ける距離が長くなったり、痛みや潰瘍が治癒したり、症状の改善が期待できることがあります。

薬物治療で思うような効果を得ることができず、外科的治療も困難とされる患者さん、又は外科的治療が可能であっても、治療効果よりも手術リスクが高いと判断される慢性動脈閉塞症患者さんまんせいどうみやくへいそくしやうに対する治療法は、確立されていない状況です。

4 この臨床研究の目的

この臨床研究の目的は、AMG0001 による副作用があるかないか、多いか少ないか、重いか軽いかなどの安全性を調べることと、慢性動脈閉塞症患者さんまんせいどうみやくへいそくしやうの安静時に感じる痛みがなくなったり、足にできた潰瘍かいようが治ったりするかどうかを検討することです。

したがって、私たちは、もしあなたの同意が得られるならば、あなたの足の筋肉にAMG0001 を注射することによるAMG0001 の安全性を調べるとともに、AMG0001 の効果により、足の痛みや潰瘍かいようを治すことができないか検討したいと考えています。

5 この臨床研究の意義

あなたの症状に対して、現在の症状を悪化させないために、血管を広げたり、血液を固まりにくくしたりする治療薬はありますが、十分な効果が得られませんでした。また、外科的治療も困難であるか、外科的治療が可能であっても、治療効果よりも手術リスクが高いと判断されています。

現在、慢性動脈閉塞症まんせいどうみやくへいそくしやうの安静時に感じる痛みをなくしたり、足にできた潰瘍かいようを治したりする治療薬がないことから、あなたの症状は更に悪化する可能性があります。あなたの足の切断を余儀なくされる事態も想定されます。

わたしたちは、慢性動脈閉塞症患者さんまんせいどうみやくへいそくしやうの安静時の痛みや潰瘍かいよう症状を改善するこの新しい治療法を、広く医療現場に届けるために、この臨床研究を行います。

6 AMG0001 について

6.1 AMG0001 とは

AMG0001 は、日本で発見された肝細胞増殖因子かんさいほうぞうしよくいんし (HGF と呼ばれています)

を用いた遺伝子治療薬です。AMG0001 には、血管を新しく作る作用があるため、慢性動脈閉塞症（閉塞性動脈硬化症やビュルガー病）に対する新しい治療薬として開発されています。また、その他、心不全やリンパ浮腫を改善させる治療薬としても開発されています。

6.2 遺伝子治療とは

遺伝子治療とは、遺伝子から発現するたんぱく質の働きにより、病気を治す治療法です。この遺伝子は、ベクターという遺伝子を体内の細胞に導入する運び屋に組み込まれ、病気の原因となる部分に直接投与されます。また、患者さんから細胞を採取し、体の外で遺伝子を細胞内に導入し、患者さんの体内に戻すという方法もあります。

遺伝子治療は、^{せんてんてき}先天的な遺伝子疾患をはじめ、がんやエイズなどのさまざまな難病への治療法の一つとして期待されています。

なお、遺伝子治療とは、遺伝を担う精子や卵子などの^{せいしよくさいぼう}生殖細胞を操作して遺伝に影響を与えるものではありません。

6.3 あなたに投与しようと考えている HGF について

この臨床研究は、HGF という遺伝子による遺伝子治療です。この臨床研究は、HGF 遺伝子が組み込まれたプラスミドというベクター（AMG0001）を、足の筋肉内に8カ所注射するものです。AMG0001 は、投与された筋肉の中で、HGF たんぱく質を作ります。HGF たんぱく質は、もともと肝臓の細胞を増やす力があることで注目され、発見されたものですが、その後の研究により、新しい血管を作ることが明らかになりました。ウサギやラットの実験では、新しい血管を生み出す作用が確認されています。

からだの外から導入された遺伝子が、からだの中で期待するたんぱく質を発現するためには、遺伝子が目的とする細胞の中に入らなければなりません。しかし、遺伝子だけは、細胞の中に入ることができないことから、細胞の中に遺伝子を送り届けるベクター（遺伝子の運び屋）が必要となります。この「遺伝子の運び屋」として、遺伝子を細胞内に運ぶ能力の高いウイルスベクターも選択できますが、

この臨床研究では、プラスミドと呼ばれる遺伝子^{かんじょう}を環状にしたベクターを使います。プラスミドベクターは、ウイルスベクターに比べ、遺伝子を細胞内に運ぶ能力は高くありませんが、筋肉細胞でのみ遺伝子が導入され、目的とするたんぱく質が発現できることが明らかにされています。一般的に、プラスミドベクターによる遺伝子治療は、ウイルスベクターを用いたものより、その安全性は高いことが知られています。

AMG0001 は、大阪大学医学部附属病院で実施された臨床研究の成果がアンジェス MG 社に移転され、開発が進められています。アンジェス MG 社は、その後の臨床試験で閉塞性動脈硬化症^{へいそくせいどうみやくこうかじょう}とピュルガー病の安静時に感じる痛み^{かいよう}や潰瘍症状の改善を認めたと考えたことから、2008年3月27日に規制当局への承認申請を行いました。しかし、この臨床試験でのデータが不足しているとの審査見解を受け、2010年9月17日にこの承認申請を取り下げています。この臨床研究は、この不足データを補うための予備的なものとして位置づけられています。

このように、HGFによる遺伝子治療は、現在、開発段階であり、その安全性が確実に証明されている段階ではありません。また、その効果も確実に証明されている段階にもありません。したがって、効果が出ることなく、また、効果が出たとしても症状が少しずつ悪くなる可能性もあります。この臨床研究の実施中に、あなたに発生したいかなる症状や徴候も担当医師に報告してください。また、担当医師の了解なしに、薬局で購入できる薬を含むいかなる薬も勝手に使用しないでください。また、遺伝子治療が予期できない長期的な影響^{しそん}を子孫に与えることが否定されていないことから、この臨床研究に参加している間は、避妊を行う必要があります。この臨床研究に参加する期間は、AMG0001 が投与されてから24か月であり、続けて現在の医師の診察を受けることはできますが、説明された各種の検査などを受ける期間は24か月に限定されています。また、不幸にして死に至った場合、遺伝子治療の性質に鑑み^{かんみ}解剖^{かいぼう}の許可が求められることもあります。従って、近親者^{きんしんしゃ}に本試験に参加する際に^{かんみ}解剖^{かいぼう}の許可につき相談されることをお勧めします。

6.4 慢性動脈閉塞症まんせいどうみやくへいそくしやうに対する臨床試験の進捗状況

慢性動脈閉塞症まんせいどうみやくへいそくしやう（閉塞性動脈硬化症へいそくせいどうみやくこうかじやうやピュルガー病）の患者さんに対して、AMG0001 はこれまでに日本で3つ、米国で2つの臨床試験が行われ、日米をあわせて160名以上の患者さんに投与された実績があります。その結果、足の潰瘍かいようや痛みなどに改善傾向がみられ、また、副作用についても、問題となる重大なものは認められませんでした。

AMG0001 は、まだ世界中どの国でも承認、販売には至っておりません。最近、同じような血管を新生する遺伝子治療である VEGF（血管内皮細胞増殖因子）遺伝子治療薬が下肢の慢性動脈閉塞症まんせいどうみやくへいそくしやうに対する治療薬として、ロシアで承認されました。

7 この臨床研究の方法

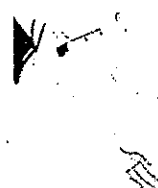
この臨床研究の詳細な内容についてご説明します。

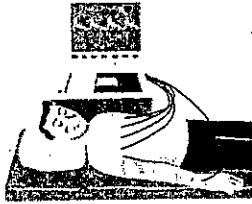
この臨床研究について、十分にご理解をいただいたうえで、この臨床研究に参加することに同意いただけましたら、次に説明するスケジュール（表1）に従って、臨床研究が行われます。

7.1 AMG0001 の投与について

AMG0001の注射は開始日、およびその4週後に行います。2回目の注射から4週後に症状の変化を確認し、改善が認められない方には3回目の注射を行います。治療する患者さんの足の筋肉を超音波（エコー）で確認しながら、AMG0001を筋肉内に注入します。症状のある足に、1回あたり、AMG0001を4.0 mg（0.5 mg/3mL×8か所）の投与量で注射を行います。また、投与する筋肉が小さい場合には、AMG0001の投与量を2 mLに減じることもあります。

注射後しばらく（2時間程度）は安静を保ってください。この臨床研究期間中は、表1のスケジュールに従って、定期的に観察や検査を行いますので、指定の来院日には必ず来院し、所定の観察や検査を受けてください。





なお、この臨床研究期間中の血液検査では、1回あたり 20 mL~30mL の採血を行い、全体の採血量は約 40mL~60 mL になります。ただし、この採血以外に安全性を確保するために予定外の血液検査(採血)が行われることもあります。

(余白)

7.2 臨床研究のスケジュールについて

表 1 臨床研究の観察・検査項目

| | 前観察 期間開始前 | 前観察期間 | | | AMG0001 2 回投与 | | | | | | 追跡調査 | | | 予後調査 | | | |
|-------------|--------------|-------|-----|-----|---------------|-----|-------|------|------|-------|-------|------|------|------|-------|-------|-----|
| | | 1 週 | 2 週 | 投与前 | 試験治療期間 | | 後観察期間 | | 6 箇月 | 12 箇月 | 24 箇月 | 追跡調査 | | | | | |
| | | | | | AMG0001 3 回投与 | | 後観察期間 | | | | | 中止時 | 6 箇月 | | 12 箇月 | 24 箇月 | |
| | | | | | 1 週 | 4 週 | 8 週 | 12 週 | | | | | | | | | 中止時 |
| 文書同意取得 | ◎ | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 被験者背景 | ◎ | ◎ | | | | | | | | | | | | | | | |
| 症例登録 (1) | ○ | | | ◎ | | | | | | | | | | | | | |
| AMG0001 投与 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| バイタルサイン (3) | ◎ | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 理学的検査 (3) | ◎ | | | | | | | | | | | | | | | | |
| CTA/MRA 検査 | ◎ | | | | | | | | | | | | | | | | |
| ABI 測定 | ◎ | ◎ | | | | | | | | | | | | | | | |
| Fontaine 分類 | ◎ | | | | | | | | | | | | | | | | |
| VAS 測定 (4) | ◎ | ◎ | | | | | | | | | | | | | | | |
| 潰瘍測定 (5) | ◎ | ◎ | | | | | | | | | | | | | | | |

1: 同意取得後、仮症例登録を実施し、投与前に本登録を実施します。2: 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回目の投与を行います。3: 治療期1、4、8週の検査は、AMG0001投与前に実施します。4: 安静時に疼痛の症状がある方に実施します。5: 潰瘍が認められる方に実施します。

表 1 臨床研究の観察・検査項目 (つづき)

| | 前観察期間 | | 前観察期間 | | | | | AMG0001 2 回投与 | | | | | 追跡調査 | | | 予後調査 | |
|-------------|---------------------|------------|------------|-----|--------|-----|-------|---------------|-----|------|-------|-------|---------------|-------|--|------|--|
| | 観察 期間 開始 前 | 1 週 2 週 | 1 週 2 週 | 投与前 | 試験治療期間 | | 後観察期間 | | | 6 箇月 | 12 箇月 | 24 箇月 | | | | | |
| | | | | | 1 週 | 4 週 | 8 週 | 12 週 | 中止時 | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | AMG0001 3 回投与 | 後観察期間 | | | |
| 週 / 月 | 日 | 日 | 日 | 日 | 1 週 | 4 週 | 8 週 | 12 週 | 中止時 | 6 箇月 | 12 箇月 | 24 箇月 | | | | | |
| 臨床検査 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 尿検査 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 腫瘍マーカー検査 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 便中ヘモグロビン | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| HIV 抗原・抗体検査 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 妊娠検査 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 胸部エックス線検査 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 腹部超音波検査 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 眼底検査 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 心電図検査 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 血清 HGF 濃度測定 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 併用治療 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 有害事象 | | | | | | | | | | | | | | | | | |

(1) 前観察期間の検査について

あなたに同意をいただいた後、この臨床研究を安全に行える状態かどうかなどを確認するために、あなたはこの臨床研究に仮登録されます。この仮登録後、2週間の前観察期間が開始され、所定の観察・検査を実施し、この臨床研究への適格性が判断されます。これによってこの臨床研究に参加できるかどうかを確認します（後述の「8. あなたがこの臨床研究の対象者として選ばれる条件」に書かれている条件に対する適格性について確認します）。

この適格性確認の結果、参加の基準に合わない場合には、この臨床研究に参加できないこともあります。

1) 問診内容

生年月日、過去にがんにかかったかどうかについて、喫煙歴、AMG0001の投与歴、他に罹^{かか}っている病気について、内服・点滴による治療薬の有無など

2) 検査項目

- a) バイタルサイン：体温、血圧、脈拍
- b) 理学的検査：視診、触診、聴打診
- c) 疾患状態の観察：CTA/MRA検査、ABI測定、Fontaine分類
- d) 疾患病変の観察：安静時疼痛、病変計測（潰瘍^{かいよう}）
- e) 臨床検査：

【血液学的検査】：白血球数、赤血球数、ヘモグロビン値、
ヘマトクリット値、血小板数、好中球、リンパ球、
単球、好酸球、好塩基球

【血液生化学検査】：Na、K、Cl、Ca、P、BUN、尿酸、クレアチニン、
AST (GOT)、ALT (GPT)、 γ -GTP、ALP、LDH、
CK (CPK)、総コレステロール、中性脂肪、
総ビリルビン、総蛋白、アルブミン、グロブリン、CRP、
HbA1c、随時血糖

- 【その他検査】： HIV抗原・抗体検査、妊娠検査、血清HGF濃度、
腫瘍マーカー（PSA-ACT、CEA、AFP、CA19-9）
- f) 尿検査： 蛋白（定性）、糖（定性）、潜血（定性）、pH
- g) 便検査： 便中ヘモグロビン
- h) 一般検査： 胸部エックス線検査、腹部超音波検査、眼底検査、
心電図（12誘導）

以上の項目について、観察・検査を行いこの臨床研究への参加に問題がなければ、この臨床研究への本登録を行います。

(2) AMG0001投与期間中（臨床研究期間）の検査について

1) AMG0001の投与

AMG0001の投与は、「7.1 AMG0001投与について」でご説明したとおり、4週ごとに1日1回、合計2回、2回投与で改善が認められない場合には3回投与を行います。

2) バイタルサイン

AMG0001投与前に、体温、血圧、脈拍を測定します。3回目を投与されない方についても初回投与から8週目も確認します。

3) 理学的検査

AMG0001投与前に、視診、触診、聴打診により確認します。

4) 疾患病変の観察

投与開始から8週後に確認します。

(3) 投与終了後の検査について（後観察期間）

AMG0001の投与終了後は、投与開始から12週後又は臨床研究中止時に、以下の検査を実施します。

1) バイタルサイン

体温、血圧、脈拍

- 2) 理学的検査
視診、触診、聴打診
- 3) 疾患状態の観察
CTA/MRA検査、ABI測定、Fontaine分類
- 4) 疾患病変の観察
安静時疼痛、病変計測（潰瘍^{かいよう}）
- 5) 臨床検査
血液学的検査、血液生化学検査、腫瘍^{しゅよう}マーカー（PSA-ACT、CEA、AFP、CA19-9）、血清HGF濃度
- 6) 尿検査
- 7) 便検査
- 8) 一般検査
心電図（12誘導）

(4) 投与終了後の検査について（追跡調査及び予後調査）

AMG0001の初回投与から6箇月後と12箇月後に、患者さんに来院いただき追跡調査を行います。

- 1) バイタルサイン
体温、血圧、脈拍
- 2) 理学的検査
視診、触診、聴打診
- 3) 疾患状態の観察
ABI測定
- 4) 疾患部位の観察
安静時疼痛、病変計測（潰瘍^{かいよう}）

また、AMG0001の初回投与から24箇月後には、電話や手紙で、患者さんの

足の状態や、体の状態をお聞きする予後調査を行います。この予後調査では、必ずしも患者さんの来院は必要ありません。

8 あなたがこの臨床研究の対象者として選ばれる条件

あなたの症状に対して、現在の症状を悪化させないために、血管を広げたり、血液を固まりにくくしたりする治療薬はありますが、十分な効果が得られませんでした。また、外科的治療も困難であるか、外科的治療が可能であっても、治療効果よりも手術リスクが高いと判断されています。

現在、慢性動脈閉塞症まんせいどうみゃくへいそくしやうの安静時に感じる痛みをなくしたり、足にできた潰瘍かいようを治したりする治療薬がないことから、あなたの症状は更に悪化する可能性があります。あなたの足の切断が余儀なくされる事態も想定されます。

あなたは、以下に示す基準を満たすことにより、この臨床研究の対象者として選ばれます。

8.1 この臨床研究に参加いただける基準

この臨床研究では、以下の条件の全てを満たす方を対象とします。

- (1) 臨床研究の参加について、本人の自由意思による文書同意が得られた方。
- (2) 同意された時の年齢が満20歳以上85歳未満の方。
- (3) AMG0001を投与する下肢の動脈せんたいたいどうみゃく（浅大腿動脈しつかどうみゃく、膝窩動脈しつか又は膝窩下の動脈）に閉塞又は狭窄部位がある方。
- (4) 前観察期間の足関節血圧の平均値が70 mmHg又は上腕・足関節血圧比が0.6以下の方。
- (5) 血管の閉塞へいそくや狭窄きやうさくが原因と考えられる安静時疼痛又は潰瘍かいようの症状がある方。
- (6) AMG0001を投与する下肢の血行再建術けっこうさいけんじゆつ（血管内治療を含む）の適用が困難な方、又は血行再建術けっこうさいけんじゆつ（血管内治療を含む）の適応が不可能ではないが、手術による危険が効果を上回ると判断される方。
- (7) 承認された内科的治療や処置が同意取得2週間以上前から行われ、同意取得後、同様の治療や処置を2週間以上継続しても、症状改善が認められない方。

- (8) 同意取得日からAMG0001の初回投与12週後まで精子通過阻止による避妊法（コンドームを使用）で避妊を行うことに同意された方。
- (9) 入院、外来の別は問いません。

ただし、上記の基準を満たしていても、以下の基準のいずれかにあてはまる方は、この臨床研究にご参加いただけません。

- (1) AMG0001を投与する足又は逆の足に壊死化している潰瘍^{えし}や腱、又は骨が露出している潰瘍^{かいよう}のある方。
- (2) 同意する前90日以内にアルコール依存症又は薬物依存症と診断された方。
- (3) 今、がんにかかっている方、または過去にがんにかかったことのある方。ただし、完治した皮膚の基底細胞癌^{きていさいぼうがん}は除きます。また、乳癌については同意する10年以上前に完治し、再発がない方、その他の悪性腫瘍^{あくせいしゅよう}については5年以上前に完治し、再発がない方は、この臨床研究に参加できます。
- (4) 重症の心疾患、腎疾患、血液疾患（「医薬品等の副作用の重篤度分類基準について」（平成4年6月29日）のグレード3）を合併している方。ただし、安定期慢性維持透析^{あんていきまんせい い じとうせき}を行っている方は除く。
- (5) HIV抗原・抗体が陽性の方。
- (6) 同意する前90日以内に、AMG0001を投与する足又は逆の足の血行^{けつこう}再建術^{さいけんじゆつ}、切断術を受けた方（ただし、小切開、Necrotomy、抜爪^{ぼつそう}などの局所処置は除く）。
- (7) 同意する前90日以内に、交感神経切除術又は交感神経ブロックを受けた方。
- (8) 抗菌剤^{かうきんざい}で制御が困難な侵襲性の感染症（骨髄炎^{こつずいえん}、蜂窩織炎^{ほうかしかえん}、リンパ管炎など）にかかっている方。
- (9) 未治療又は治療抵抗性の増殖性糖尿病性網膜症^{そうしよくせいとうにようびようせいもうまくしよ}にかかっている方。または、新生血管型の加齢黄斑変性症^{かれいおうはんへんせいしよ}にかかっている方。
- (10) 糖尿病性神経障害（広汎性左右対称性神経障害）にかかっている方。
- (11) 同意する前30日以内に他の未承認治療の臨床試験に参加していた方。ただし、未承認治療（薬剤又は機器）が実施されなかった場合を除く。
- (12) 過去に遺伝子治療を受けた方（ただし、AMG0001の投与を受けた方は

除く)。

(13) 妊婦、授乳期の女性、妊娠している可能性のある女性、又はこの臨床研究中に妊娠を希望する女性。

(14) その他、この臨床研究担当医師がこの臨床研究の対象として不適当と判断した方。

9 この臨床研究の参加予定期間について

この臨床研究は、先進医療*1の承認取得後、1年間の実施を予定しています。また、この臨床研究は以下の期間や調査から成り立っています。

前観察期間 : AMG0001投与開始前2週間

試験治療期間 : AMG0001投与開始後4週間(2回投与)又は8週間(3回投与)

後観察期間 : AMG0001最終投与後8週間(2回投与)又は4週間(3回投与)

後観察期間の終了(評価) :

AMG0001投与開始12週間後

追跡調査 : AMG0001投与開始6か月後及び12か月後

予後調査 : AMG0001投与開始24か月後

なお、AMG0001初回投与後24か月間は、あなたの病状の経過について調査を行います。また、その後も、病状などをお聞きすることがあります。

*1: 先進医療・・・厚生労働大臣が定める高度の医療技術などを用いた療養であって、保険給付の対象とすべきものであるか否かについて、適正な医療を効率的に評価することが必要な療養のこと。

10 この臨床研究への参加予定人数

この臨床研究は、大阪大学医学部附属病院を中心に、複数の医療機関で実施され、合計6人の方に参加いただく予定です。

11 併用薬・併用療法または併用禁止薬・併用禁止療

法について

この臨床研究に係る併用禁止および併用可能な治療法は以下のとおりです。治療の効果を判定するために影響があると考えられる治療を制限することもあります。また、この臨床研究の参加に同意するときに、禁煙指導が行われていることを確認するとともに、前観察期間から後観察期間終了までの約4か月間、喫煙状況を確認します。

(1) ^{まんせいどうみゃくへいそくしょう}慢性動脈閉塞症（^{へいそくせいどうみゃくこうかしょう}閉塞性動脈硬化症及びピュルガー病）に対する治療

この臨床研究では、内科的治療を最低2週間以上（前観察期間）行っても症状の改善が認められない方を対象とすることから、前観察期間から継続する同一の内科的治療をAMG0001投与後も併用することが可能です。ただし、交感神経ブロックは、有効性の評価に影響を及ぼすことから、禁止としました。

1) 併用禁止

^{こうかんしんけい}交感神経ブロック

2) 併用可能

本疾患に対するすべての治療薬

前観察期間開始から、後観察期間が終了するAMG0001投与開始12週間まで、使用する併用薬剤の変更及び増量（1日平均使用量が1.5倍を超える増加）は行えません。

(2) ^{まんせいどうみゃくへいそくしょう}慢性動脈閉塞症（^{へいそくせいどうみゃくこうかしょう}閉塞性動脈硬化症及びピュルガー病）に伴う^{かいよう}潰瘍に対する治療

フィブラストは、^{けっかんしんせいいんし}血管新生因子の製剤であり、AMG0001との相互作用が不明であるため併用禁止としました。^{かいよう}潰瘍に適応を有する他の薬剤の使用、感染の制御や^{かひ}痂皮（かさぶた）の除去等は併用を可能としました。

1) 併用禁止

フィブラスト

2) 併用可能

- ・肉芽形成促進、組織修復、組織賦活作用のある外用剤
- ・潰瘍部位の鎮痛を目的とした外用剤

前観察期間開始から、後観察期間が終了する AMG0001 投与開始 12 週後まで、使用する併用薬剤の変更及び増量（1 日平均使用量が 1.5 倍を超える増加）は行えません。

3) 制限なし

- ・上記 2) 以外の潰瘍に対する薬剤、消毒液、ワセリン等の局所処置
- ・潰瘍部位の感染制御及び感染予防のための抗菌剤
- ・潰瘍部位に痂皮が形成されている場合の外科的・化学的デブリドマン

(3) 慢性動脈閉塞症（閉塞性動脈硬化症及びビュルガー病）に伴う安静時疼痛に対する治療

鎮痛剤の使用は、主要評価項目である安静時疼痛の評価へ直接影響しますが、「薬剤の変更及び増量をしない」という条件であれば評価は可能と考え、使用可能としました。ただし、硬膜外麻酔は評価に影響を及ぼすことから、併用を禁止しました。

1) 併用禁止

硬膜外麻酔

2) 併用可能

全ての鎮痛剤（頓用を含む）

前観察期間開始から、後観察期間が終了する AMG0001 投与開始 12 週後まで、使用する併用薬剤の変更及び増量は、治療上の必要性を認めない限り行えません。

(4) 外科的治療

血行再建術、切断術又は交感神経切除術が AMG0001 を投与する足の血行動態及び遺伝子発現に与える影響が不明なため、禁止としました。

1) 併用禁止

- AMG0001 を投与する足又は逆の足の^{けっこうさいけんじゅつ}血行再建術（血管内治療も含む）
- 切断術または^{こうかんしんけいせつだんじゅつ}交感神経切断術

(5) 併用注意薬または治療

有効性および安全性の評価に影響を及ぼす可能性があり、あなたの安全性確保も考え設定しました。

1) 併用禁止

開発中の未承認薬による治療および細胞移植などの未承認治療

12 AMG0001 投与の考えられる効果と危険性・不都合

12.1 考えられる AMG0001 投与の効果

HGF は医薬品として認可されていない開発中の遺伝子治療用医薬品です。

あなたの場合、下肢の切断が必要になるかもしれませんが、AMG0001 により足の切断が避けられるかどうかは、まだ明らかされていません。したがって、この臨床研究に参加することで、足の切断を避けられる保証はなく、この点の利益を得ることはないかもしれません。しかし、AMG0001 による遺伝子治療は、あなたの足の^{かいよう}潰瘍を治し、痛みをなくすかもしれません。

AMG0001 の開発企業であるアンジェス MG 社や大阪大学が国内で実施した AMG0001 の臨床試験において、^{あんせいじとうつう}安静時疼痛や^{かいよう}潰瘍を有する^{へいそくせいどうみゃくこうがしやう}閉塞性動脈硬化症やピュルガー病患者さんの症状を改善する効果が明らかにされてきています。

12.2 考えられる危険性と不都合

これまでに、足の^{まんせいどうみゃくへいそくしやう}慢性動脈閉塞症に対し、日本で 3 つ、米国で 2 つの AMG0001 の臨床試験が実施され、合計 160 名以上の患者さんに投与されています。これらの臨床試験で最も多く認められた副作用は、投与（注射）部位の疼痛、CRP（体内に炎症が起きているときに血中に現れるたんぱく質）の上昇ですが、いずれも^{いっかせい}一過性で、その後回復しています。

また、AMG0001 投与後の長期間経過後に悪性腫瘍^{あくせいしゅよう}が数件みられましたが、専門医より AMG0001 との関連性は低いと判断されています。その他、重大な副作用は認められませんでした。AMG0001 臨床試験の副作用について、試験ごとに、表2～6に示します。

表2 大阪大学で実施された臨床試験における副作用一覧（対象22例）

| 副作用 | 発現例数 | 副作用 | 発現例数 |
|------------------------|------------|----------------------------|-----------|
| 注射部位疼痛 ^{とつぷう} | 13例(59.1%) | 投与部位反応 | 2例(9.1%) |
| C-反応性蛋白増加 | 7例(31.8%) | 胸部圧迫感 | 1例(4.5%) |
| 白血球数増加 | 3例(13.6%) | 注射部位紅斑 | 1例(4.5%) |
| 注射部位出血 | 3例(13.6%) | 注射部位知覚異常 | 1例(4.5%) |
| 好酸球数増加 | 5例(22.7%) | 注射部位そう痒感 | 1例(4.5%) |
| 尿中ブドウ糖陽性 | 4例(18.2%) | 四肢不快感 | 1例(4.5%) |
| 発熱 | 4例(18.2%) | 毛包炎 ^{もくほうえん} | 1例(4.5%) |
| 血中乳酸脱水素酵素増加 | 6例(27.3%) | 皮膚せつ（性器を除く） | 1例(4.5%) |
| 血中乳酸脱水素酵素減少 | 1例(4.5%) | 発汗熱 | 1例(4.5%) |
| 尿中蛋白陽性 | 4例(18.2%) | アルファ1フェトプロテイン増加 | 1例(4.5%) |
| 嘔気 | 2例(9.1%) | 血中アルカリホスファターゼ増加 | 2例(9.1%) |
| リンパ球数減少 | 4例(18.2%) | 癌胎児性抗原増加 | 3例(13.6%) |
| 筋痛 | 1例(4.5%) | 血小板数減少 | 2例(9.1%) |
| そう痒症 | 2例(9.1%) | 尿中血陽性 | 3例(13.6%) |
| 不整脈 | 1例(4.5%) | 紫脛腫脹 ^{むしろうしゅうちよう} | 1例(4.5%) |
| 心筋虚血 | 3例(13.6%) | 接触性皮膚炎 | 1例(4.5%) |
| 視力低下 | 1例(4.5%) | 湿疹 | 1例(4.5%) |
| 歯髄炎 | 1例(4.5%) | ほてり | 2例(9.1%) |
| 悪寒 | 1例(4.5%) | 擦癢 | 1例(4.5%) |
| 血中リン酸塩減少 | 2例(9.1%) | 潜血陽性 | 3例(13.6%) |
| 胃炎 | 2例(9.1%) | 好中球数増加 | 1例(4.5%) |
| 単球数増加 | 3例(13.6%) | 十二指腸潰瘍 | 2例(9.1%) |
| 網膜出血 | 2例(9.1%) | 萎縮性胃炎 | 2例(9.1%) |
| 胃粘膜びらん | 2例(9.1%) | 胸痛 | 2例(9.1%) |
| 逆流性食道炎 | 2例(9.1%) | 胃の良性新生物 | 2例(9.1%) |
| 四肢痛 | 2例(9.1%) | 頻尿 | 2例(9.1%) |
| 脂肪腫 | 2例(9.1%) | 脳梗塞 ^{のうこうそく} | 2例(9.1%) |
| 大脳動脈閉塞 | 2例(9.1%) | 下腹部痛 | 1例(4.5%) |
| 四肢動脈狭窄 | 2例(9.1%) | 熱感 | 1例(4.5%) |

表2 大阪大学で実施された臨床試験における副作用一覧（対象22例）つづき

| 副作用 | 発現例数 | 副作用 | 発現例数 |
|------------|-----------|---------------------|-----------|
| 裂孔ヘルニア | 1例 (4.5%) | アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 | 1例 (4.5%) |
| 倦怠感 | 1例 (4.5%) | 糖鎖抗原 19-9 増加 | 1例 (4.5%) |
| 前立腺特異性抗原増加 | 1例 (4.5%) | 膵臓の良性新生物 | 1例 (4.5%) |
| 背部痛 | 1例 (4.5%) | 大腿動脈狭窄 | 2例 (9.1%) |
| 痙攣 | 1例 (4.5%) | | |

表3 日本で実施された閉塞性動脈硬化症を対象とした第Ⅲ相臨床試験における副作用一覧 (対象 41 例)

| | AMG0001 群 (28 例) | | プラセボ群 (13 例) | |
|-----------------------|---------------------|------------|-----------------|------------|
| | 発現例数 | 発現率 (%) | 発現例数 | 発現率 (%) |
| 全身障害および投与局所様態 | 5 | 17.9% | 1 | 7.7% |
| 注射部位疼痛 | 2 | 7.1% | 1 | 7.7% |
| 注射部位紅斑 | 1 | 3.6% | 0 | 0.0% |
| 注射部位浮腫 | 1 | 3.6% | 0 | 0.0% |
| 注射部位知覚異常 | 1 | 3.6% | 0 | 0.0% |
| 注射部位熱感 | 1 | 3.6% | 0 | 0.0% |
| 注射部位湿疹 | 1 | 3.6% | 0 | 0.0% |
| 注射部位出血 | 0 | 0.0% | 1 | 7.7% |
| 臨床検査 | 5 | 17.9% | 4 | 30.8% |
| C-反応性蛋白増加 | 3 | 10.7% | 2 | 15.4% |
| 血圧上昇 | 1 | 3.6% | 1 | 7.7% |
| 好酸球数増加 | 1 | 3.6% | 1 | 7.7% |
| アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 | 0 | 0.0% | 1 | 7.7% |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 0 | 0.0% | 1 | 7.7% |
| 血小板数増加 | 0 | 0.0% | 1 | 7.7% |
| 胃腸障害 | 4 | 14.3% | 0 | 0.0% |
| 結腸ポリープ | 3 | 10.7% | 0 | 0.0% |
| 逆流性食道炎 | 1 | 3.6% | 0 | 0.0% |
| 心臓障害 | 1 | 3.6% | 0 | 0.0% |
| 心室性期外収縮 | 1 | 3.6% | 0 | 0.0% |

表3 日本で実施された閉塞性動脈硬化症を対象とした第Ⅲ相臨床試験における

副作用一覧（対象 41 例） つづき

| | AMG0001 群 (28 例) | | プラセボ群 (13 例) | |
|------------------------------------|---------------------|------------|-----------------|------------|
| | 発現例数 | 発現率 (%) | 発現例数 | 発現率 (%) |
| 感染症および寄生虫症 | 1 | 3.6% | 0 | 0.0% |
| 副鼻腔炎 | 1 | 3.6% | 0 | 0.0% |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 1 | 3.6% | 1 | 7.7% |
| 四肢痛 | 1 | 3.6% | 0 | 0.0% |
| 筋痛 | 0 | 0.0% | 1 | 7.7% |
| 良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む) | 1 | 3.6% | 0 | 0.0% |
| 前立腺癌 | 1 | 3.6% | 0 | 0.0% |
| 神経系障害 | 1 | 3.6% | 0 | 0.0% |
| 神経痛 | 1 | 3.6% | 0 | 0.0% |
| 腎および尿路障害 | 1 | 3.6% | 0 | 0.0% |
| 膀胱穿孔 | 1 | 3.6% | 0 | 0.0% |
| 皮膚および皮下組織障害 | 1 | 3.6% | 1 | 7.7% |
| 皮膚嚢腫 | 1 | 3.6% | 0 | 0.0% |
| そう痒症 | 0 | 0.0% | 1 | 7.7% |
| 血液およびリンパ系障害 | 0 | 0.0% | 1 | 7.7% |
| 貧血 | 0 | 0.0% | 1 | 7.7% |
| 肝胆道系障害 | 0 | 0.0% | 1 | 7.7% |
| 肝機能異常 | 0 | 0.0% | 1 | 7.7% |
| 血管障害 | 0 | 0.0% | 1 | 7.7% |
| ほてり | 0 | 0.0% | 1 | 7.7% |

プラセボ：見た目が AMG0001 と同じですが、効果のない偽薬のことを言います。
患者さんも医師も AMG0001 とプラセボのどちらを投与したかわかりませんので薬の評価をより客観的なものにします。

(余白)

表 4 米国で実施された閉塞性動脈硬化症を対象とした第 II 相臨床試験における

副作用一覧 (対象 104 例)

| 事象名 (器官別大分類/基本語) | プラセボ 26 例 (%) | AMG0001 0.4 mg x 3 26 例 (%) | AMG0001 4.0 mg x 2 25 例 (%) | AMG0001 4.0 mg x 3 27 例 (%) |
|---------------------------------|---------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|
| 目障害 | | | | |
| 視神経萎縮 | 0 | 1 (3.8%) | 0 | 0 |
| 霧視 | 0 | 1 (3.8%) | 0 | 0 |
| 網膜静脈血栓症 | 1 (3.8%) | 0 | 0 | 0 |
| 胃腸障害 | | | | |
| 悪心 | 0 | 0 | 1 (4.0%) | 0 |
| 直腸ポリープ | 0 | 1 (3.8%) | 0 | 0 |
| 全身障害および投与局所様態 | | | | |
| 注射部位内出血 | 0 | 0 | 1 (4.0%) | 0 |
| 注射部位紅斑 | 1 (3.8%) | 0 | 0 | 0 |
| 注射部位出血 | 0 | 0 | 0 | 1 (3.7%) |
| 注射部位疼痛 | 1 (3.8%) | 1 (3.8%) | 1 (4.0%) | 1 (3.7%) |
| 注射部位腫脹 | 1 (3.8%) | 0 | 0 | 0 |
| 末梢性浮腫 | 0 | 1 (3.8%) | 0 | 3 (11.1%) |
| 代謝および栄養障害 | | | | |
| 食欲不振 | 0 | 0 | 0 | 1 (3.7%) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | | | | |
| 関節痛 | 0 | 1 (3.8%) | 0 | 0 |
| 筋痙縮 | 0 | 0 | 1 (4.0%) | 0 |
| 四肢痛 | 0 | 1 (3.8%) | 2 (8.0%) | 0 |
| 顎関節症候群 | 0 | 1 (3.8%) | 0 | 0 |
| 神経系障害 | | | | |
| 錯感覚 | 0 | 1 (3.8%) | 0 | 1 (3.7%) |
| 腎および尿路障害 | | | | |
| 蛋白尿 | 0 | 1 (3.8%) | 0 | 0 |
| 傷害、中毒および処置合併症 | | | | |
| 挫傷 | 0 | 0 | 1 (4.0%) | 0 |
| 良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む) | | | | |
| 結腸癌 | 1 (3.8%) | 0 | 1 (4.0%) | 0 |

表5 米国で実施された閉塞性動脈硬化症を対象とした追加第Ⅱ相臨床試験における副作用一覧（対象27例）

| 事象名 (器官別大分類) | 発現例数および発現率 | | |
|-----------------|-------------|-----------------|-----------|
| | 安全性評価対象 | | |
| | プラセボ群 6例 | AMG0001群 21例 | 合計 27例 |
| 全身障害および投与局所様態 | | | |
| 注射部位内出血 | 1 (17%) | 1 (5%) | 2 (7%) |
| 注射部位不快感 | 0 | 2 (10%) | 2 (7%) |
| 注射部位血腫 | 0 | 1 (5%) | 1 (4%) |
| 注射部位疼痛 | 0 | 1 (5%) | 1 (4%) |
| 浮腫 | 0 | 1 (5%) | 1 (4%) |
| 臨床検査 | | | |
| LDH 増加 | 1 (17%) | 0 | 1 (4%) |

表6 日本で実施されたバーシャー病を対象とした一般臨床試験における副作用一覧（対象10例）

| 事象名 | 発現例数 | 発現率(%) |
|---------------------|------|--------|
| 注射部位疼痛 | 1 | 10.0% |
| 末梢性浮腫 | 1 | 10.0% |
| アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 | 1 | 10.0% |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 | 1 | 10.0% |
| 血中カリウム増加 | 1 | 10.0% |
| 白血球数減少 | 1 | 10.0% |
| 食道扁平上皮癌 | 1 | 10.0% |

これらの副作用に加え、AMG0001 の作用から次の事象があらわれる可能性は否定されていません。

(1) がんの発生

正常な細胞が AMG0001 を取り込むことによりがんになる可能性は否定されていません。また、AMG0001 によって作られた HGF たん白質が、検査でも見

つからないような微小ながんを発育させる可能性も否定はできないことをご理解ください。

(2) その他

AMG0001 の投与とは直接関係ありませんが、検査の際、注射に伴う細菌などによる感染、注射部位の痛み、出血、造影剤によるアレルギー反応（嘔吐、熱、発疹）などがおこる可能性は否定できません。

なお、これまでに記載した副作用や有害事象以外の副作用が発生する可能性があります。この臨床研究の担当医師は、これらの好ましくない事象に迅速に対応するため、あなたの身体に起こることを注意深く観察します。もし、あなたのお身体に何らかの異常を感じたときは、いつでもご遠慮なくお知らせください。

12.3 有害事象への主な対処法

(1) 投与したところの疼痛

痛み・かゆみ、または紅斑、浮腫などの炎症症状に対しては必要に応じて内服薬や外用薬による治療を行います。局所感染症状が生じたときには、必要に応じて感染拡大を防止するために抗生剤を使用して治療します。

注射手技に対する疼痛が、高頻度に認められたことから、投与前後の疼痛対策として、必要に応じて、投与前に穿刺予定部位にキシロカインゼリーなどで表面麻酔を行います。注射時の疼痛の程度により痛みが長引くと判断される場合は、鎮痛剤（ボルタレンやロキソニンなど）とともに、必要に応じて健胃散を使用します。

(2) 投与に伴う感染症

注射に伴う感染症に対しては、経過観察しながら、必要に応じて抗生剤、抗ウイルス剤、抗真菌剤で治療します。

(3) その他の注射部位反応（紅斑、浮腫、知覚異常、熱感、湿疹、出血など）

注射による、紅斑、浮腫、知覚異常、熱感、湿疹、出血などの局所反応に対し

では、経過を観察しながら、^{たいしょうりょうほう}対症療法を行います。

刺激感・疼痛に対しては、必要に応じて除痛措置を行い、出血に対しては止血処置を行います。また、局所の皮膚症状については、必要に応じて、皮膚科専門医の診察を受けていただきます。

(4) 血液検査におけるCRP及びLDHの上昇

これまで一過性で、その後回復しているCRP及びLDHの上昇が認められています。これらの事象が発生した場合は、経過観察しながら、必要に応じて、これらの異常変動を起こしている原因に対する治療を行います。

(5) その他の有害事象

これまで多くの軽度な事象が低頻度で認められていますが、多くの事象が一過性で回復していることから、経過を観察しながら、必要に応じて薬物治療を行います。

13 この臨床研究の中止について

以下に示す事態が生じたときは、あなたのこの臨床研究への参加を中止します。

- (1) この臨床研究の実施方法を守ることが不可能となった場合。
- (2) この臨床研究を開始した後でも、あなたから、この臨床研究への参加同意を撤回する申し出があった場合。その意向を尊重し、以後の臨床研究を中止します。
- (3) 症状の悪化又は有害事象（合併症の悪化を含む）の軽快・回復が認められないことにより、あなたの安全性確保の面からこの臨床研究の継続が困難と判断される場合。

症状の悪化及び有害事象については、以下の場合が想定されます。

- ・ 症状の悪化: 投与対象肢の大切断
- ・ 有害事象（合併症の悪化を含む）:
重篤な心疾患、肝疾患、腎疾患、血液疾患等

このような状態の場合は、速やかに適切な処置を行うとともに、必要に応

じて追加検査を実施し、あなたの安全が確認できるまで処置を継続します。

- (4) 前観察期間において、禁止されている併用薬・併用療法を受けた場合。
- (5) この臨床研究に登録された後、あなたがこの臨床研究に参加する条件を満たしていなかったことが判明した場合。
- (6) この臨床研究に関連する重大な安全性に関する問題の発生などにより、この臨床研究全体を中止する場合。

このような場合は、出来る限り早く、あなたにお知らせし、この臨床研究への参加を中止します。

その他、この臨床研究責任者が、この臨床研究参加を中止することが適切だと判断した場合、あなたの臨床研究への参加を中止します。

14 臨床研究に参加された場合のカルテなどの調査について

あなたの人権が守られながら、この臨床研究が適正に行われているかどうかを確認するために、この臨床研究の関係者*1があなたのカルテなどの医療記録を見ることがあります。ただし、その場合でもあなたの個人情報に関係者以外の人に漏れることはありません。厚生労働省などの当局関係者以外の外部の関係者とは、個人情報を保護するために適切な契約を締結し、あなたの個人情報の保全に努めます。厚生労働省などの当局関係者は、職務上、守秘義務を負っていますので、あなたの個人情報は保全されます。

この臨床研究に参加することに同意された場合は、あなたの医療記録をこの臨床研究の関係者が見ることについて、承諾していただいたこととなりますのでご了承ください。

また、この臨床研究で、期待される効果と安全性が認められた場合は、AMG0001の開発企業であるアンジェス MG 社または他の企業がこの治療法を広く普及させるために、この臨床研究の成果を活用し、引き続き開発を進めることになることが予想されます。このような場合でも、この臨床研究の成果は、個人情報保護された形で、開発企業に引き継がれ、あなたの個人情報は保護されますので、ご安心ください。

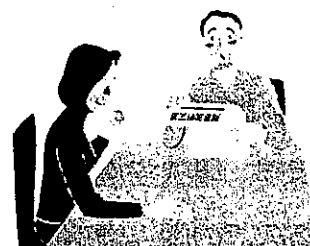
なお、あなたが他院を受診された場合、当院よりこの臨床研究に参加していることを他院の主治医にお知らせすることがあります。また、他院におけるあなたの診療情報をご提供いただくことがありますので、ご了承下さい。その際には、あらかじめあなたに連絡させていただきます。

*1: 臨床研究の関係者・・・病院の職員、遺伝子治療臨床研究審査委員会の委員、厚生労働省などの当局関係者、AMG0001 開発企業のアンジェス MG 株式会社の担当者、及びこの臨床研究業務を行う CRO*2 の担当者

*2: CRO・・・かいはつきょうむじゅたくきかん 開発業務受託機関 (Contract Research Organization の略)。医薬品の開発段階での臨床試験などに係る業務の一部又は全部を委託され、実施するする機関のこと。

15 この臨床研究への参加同意の任意性と同意撤回の自由について

この臨床研究の説明を担当医師から聞いた上で、臨床研究に参加するかどうかをあなたの自由な意思で決めてください。たとえ参加されなくても今後の治療や診療に不利益になることはありません。あなたの自由意思により、同意書にご記名・捺印またはご署名いただいた場合にのみ、この臨床研究を行います。



また、この臨床研究の実施中に新しい情報が得られたときには、必ずあなたにお知らせします。

そして、この臨床研究に参加することに同意していただいた後でも、この臨床研究が開始されてからでも、あなたが同意の撤回をしたいときは、いつでも自由に撤回することができます。同意の撤回の時は、お渡ししている同意撤回書にご記名・捺印、又はご署名のうえ、この臨床研究の担当医師にご提出ください。また、同意を撤回されても、それにより不利益を受けることはなく、現在行われている標準的な最善の治療を行います。なお、同意を撤回される場合も、できる限

り、この臨床研究の担当医師と面談のうえ、その後の治療法などについて説明を受けてください。

16 他の治療方法について

一般的に、血管を拡張する方法（血管拡張術）、静脈移植や人工血管を使った手術により血流を増やし、安静時に感じる痛みをなくしたり、足にできた潰瘍を治しますが、あなたの足はこのような方法を受けることができないか、できるとしても治療の治療効果よりも手術リスクが高いと判断される状況です。

また、血管を拡張したり、血小板の凝集を防いだりする薬はありますが、あなたの症状は改善されませんでした。

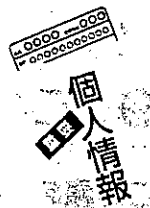
したがって、あなたの症状を安全に改善する標準的な治療法は存在しない状況です。

この臨床研究では、一部の併用禁止薬剤を除いて、これらの薬の投与を中止することなく、これまでの最善の治療法を継続した状態で、AMG0001による遺伝子治療を行います。

17 個人情報の保護

この臨床研究の成果は、今後、一般的な新しい治療法として国などの認可を得るために使用されたり、医学雑誌などに発表されたりすることがありますが、その際に、あなたのお名前や身元などが明らかになったり、あなたやあなたのご家族の個人情報が外部に漏れることがないようにしています。あなたもしくは代諾者の方が希望されれば、他に試験に参加される方の個人情報やこの臨床研究の成果に支障がでない範囲で、この臨床研究の計画や方法についての資料を見ることができます。

また、あなたがこの治療に参加されることを承諾されますと、あなたの人権が守られながら、この臨床研究が適正に行われているかどうかを確認するために、この臨床研究の関係者があなたのカルテなどの医療記録を見ることがありますが、これらの人達は、法律上の守秘義務があり、あなたやあなたのご家族の個人情報が外部に漏れることがないようにしています。



この臨床研究に参加することに同意された場合は、あなたの医療記録をこの臨床研究の関係者が見ることについて、承諾していただいたこととなりますのでご了承ください。

詳しくは、「15 この臨床研究への参加同意の任意性と同意撤回の自由について (28～29 ページ)」の項で述べていますので、ご参照ください。

18 臨床研究結果の開示・公表

この臨床研究では、その性格上、研究成果（効果と危険性や不都合）が直接患者さんの利益・不利益と関わっています。したがって、あなたの臨床研究の結果から得られた種々の情報に関しては、あなた本人に対し説明いたしますが、第三者からの要求に対して、患者さんから得られた情報を開示することはありません。ただし、臨床研究の結果、得られた成果は医学上、貴重な知見ですので、この臨床研究に参加された方々の個人情報明らかにしないようにしたうえで、学会、学術雑誌、データベース上で公開されたり、他の機関に結果を提供したりする場合があります。

その際に、あなたのお名前や身元などが明らかになるようなことはありませんし、あなたやあなたのご家族の個人情報が外部に漏れる心配は一切ありません。

19 この臨床研究の資金源と費用負担

この臨床研究に関連する費用の内、AMG0001 及び臨床試験業務委託費用は、AMG0001 の提供企業であるアンジェス MG 株式会社が負担します。その他この臨床研究に係る費用は、大阪大学大学院医学系研究科 老年・腎臓内科学への公費及び奨学寄附金の資金を使用します。この臨床研究に関する部分の費用で、あなたご自身にご負担いただくことはありません。

もし、費用のことで、ご心配やわからないことがあれば、いつでもこの臨床研究の担当医師に相談してください。

20 この臨床研究の利益相反について

この臨床研究に係る統括責任者及び臨床研究分担医師とこの臨床研究との利害

関係については、大阪大学内において確認され、公平性を維持しています。

21 臨床研究から生じる知的財産権について

この臨床研究の結果として生じる知的財産権や著作権は、臨床研究に参加された患者さんではなく、大阪大学と研究チームに属します。

22 臨床研究組織と研究期間について

この臨床研究は、大阪大学医学部附属病院老年・高血圧内科 教授 楽木宏実を中心とするこの研究のチームメンバーが、大阪大学医学部附属病院において、研究開始日から1年間行います。チームメンバーは必要に応じ増減することがあります。

また、この臨床研究は、多施設共同研究として実施され、大阪大学はその中心となり、この臨床研究全体を統括します。この臨床研究全体の統括責任者も大阪大学医学部附属病院老年・高血圧内科 教授 楽木宏実です。

23 健康被害が発生した場合の補償について

この臨床研究が原因で、あなたが何か異常を感じた場合は、速やかに担当医師にご連絡ください。最善の処置を提供します。

「補償」とは、この臨床研究の実施計画どおりに行われ、大阪大学医学部附属病院の過失がなくとも、この臨床研究で起こった健康被害や不具合などの被害に対して、大阪大学医学部附属病院が患者さんに無償で治療提供したり、その他の費用などを負担したりすることです。

研究グループのスタッフや、大阪大学医学部附属病院の過失による健康被害や不具合などの被害に対する「賠償」とは異なります。

この臨床研究では、保険会社が提供する補償保険に加入しており、この臨床研究で起こった健康被害や不具合などの被害に対応しています。補償の受け方や、条件については「臨床研究における健康被害補償の概要」をご覧ください。

24 臨床研究期間終了後の対応

臨床研究期間が終了した後も、可能な限り、通院を続けていただくことにより、

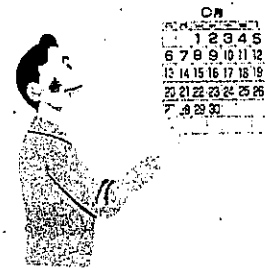
副作用などが起こっていないか、あなたの健康状態について観察を続けます。また、体調の不良などが起こった場合は、いつでもこの臨床研究の担当医師にご連絡下さい。

他の医療機関を受診した場合、この臨床研究とは関係のない病気で受診したとしても、この臨床研究を大阪大学医学部附属病院で受けたことを、受診先の病院の主治医にお伝えしてください。

25 参加に伴い守っていただきたい事項

あなたが、この臨床研究に参加している間は、次のことをお守りください。

- (1) 検査・診察日には、必ず受診してください。万が一、受診できない場合は、必ず担当医師にご連絡ください。
- (2) AMG0001 は、胎児に対する安全性が十分に確認されていません。したがって、この臨床研究に同意いただいた日から、必ず避妊（ひにんコンドームなど有効な方法）してください。このことに同意いただけない場合は、この臨床研究に参加できません。また、万が一、この臨床研究中に避妊しなかった場合は、担当医師にご連絡ください。
- (3) AMG0001 の注射を受けた後しばらく（2時間程度）は、安静を保ってください。また、注射部位のマッサージは行わないでください。何か体に異常を感じましたら、ご遠慮なく、すぐに担当医師にお知らせください。
- (4) 他院（当院の他の診療科も含む）を受診されている場合には、この臨床研究の担当医師にお伝えください。また、他院を受診される場合には、この臨床研究に参加していることを、他院の医師にもお伝えください。



- (5) 他の病院（他の診療科）からもらった薬、薬局・売店などで購入した薬を使用する場合には、この臨床研究の担当医師または相談窓口にご相談ください。
- (6) あなたがこの臨床研究に参加する前に行っている治療法は、やめる必要はありませんが、新たな治療は行わないでください。治療に関しては担当医師の指示に従ってください。

26 担当医師への連絡

この臨床研究について、心配なことや、わからないこと、何か異常を感じられた時は、いつでも遠慮なく担当医師に申し出てください。

| | |
|---------------|--|
| 研究機関 | 名 称： 大阪大学医学部附属病院 |
| | 所在地： 大阪府吹田市山田丘 2-15 |
| 実施診療科（部） | 老年・高血圧内科 |
| 臨床研究責任者 職名・氏名 | 教授（科長） 楽木 宏実 |
| 担当医師 職名・氏名 | 健康発達医学講座 准教授 島村 宗尚 |
| 連絡先電話番号 | 06-6879-4142 |
| 時間外*3 緊急連絡先 | 06-6879-5111（代表） |
| | 対応する事務担当者に「老年・高血圧内科・腎臓内科の当直医師」へ連絡したい旨をお伝えください。 |

*3: 時間外・・・平日 8:30～17:00 を除く時間帯

| | |
|---------|---|
| 相談窓口 | 名 称： 大阪大学医学部附属病院 医事課医療相談窓口 (外来 1 階①番窓口) |
| | 所在地： 大阪府吹田市山田丘 2-15 |
| 連絡先電話番号 | 06-6879-5111（代表） |

未来医療センター

電話番号<平日 8:30~17:00>

06-6879-5111 (代表) (内線 6552)

同意を撤回される場合も、上記の担当医師に、ご連絡ください。

27 この臨床研究の開示

この臨床研究の詳細については、以下のホームページ内に公表しており、いつでも自由に見ることができます。

大学病院医療情報ネットワーク (UMIN) 内の UMIN 臨床試験登録システム
(<http://www.umin.ac.jp/ctr/index-j.htm>)

同意書

大阪大学医学部附属病院長 殿

研究題目 : 「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」

私は、上記研究題目における研究に(研究対象者氏名)が参加するにあたり、担当医から以下の項目について、説明文書および口頭にて説明を受け、私の自由意思による参加の中止が可能であることを含め理解しましたので、この研究に参加することに同意します。

私は、本研究の説明を受け理解した項目について、□の中にレを記入しました。

- 同意が任意のものであり、同意しない場合も不利益をうけないこと
- 参加した後でも、撤回がいつでも可能であり、その場合も不利益を受けないこと
- 研究の目的、意義及び期間 方法（研究対象者として選定された理由 等）
- 他の治療法 期待される結果及び起こりうる危険性・不便
- 個人情報の取扱い 研究終了後の対応・研究成果の公表
- 試料(資料)の保存及び使用方法並びに保存期間(研究終了後の(試料)資料の取扱い)
- 費用負担に関すること 補償の有無
- 研究の資金源 関連組織との関わり
- 研究の開示 研究結果の提供
- 知的財産権等の帰属 共同研究の場合のその内容
- 問い合わせ先（研究機関名・研究者等の氏名、職名・連絡先 等）
- 代諾者から同意を受ける場合は、研究の重要性、必要不可欠性

本人署名 : _____ (印)

署名年月日 : 西暦 年 月 日

代諾者署名(続柄) : _____ () (印)

立会人署名(続柄) : _____ () (印)

私は担当医として、今回の研究について上記の項目を説明し、インフォームドコンセントが得られたことを認めます。

担当医署名 : _____ (印)

署名年月日 : 西暦 年 月 日

同席者署名 : _____

(複数署名可) _____

同 意 撤 回 書

大阪大学医学部附属病院長 殿

研究題目 : 「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」

私は、上記研究題目における研究に （研究対象者氏名） が
参加するにあたり、担当医から説明を受け、十分理解し同意しましたが、私の自由意
思による参加の中止も自由であることから、この研究参加への同意を撤回したく、こ
こに同意撤回書を提出します。

本人署名 : _____ (印)

署名年月日 : 西暦 年 月 日

代諾者署名（続柄） : _____ () (印)

立会人署名（続柄） : _____ () (印)

私は担当医として、今回の研究について、同意が撤回されたことを認めます。

担当医署名 : _____ (印)

署名年月日 : 西暦 年 月 日

同席者署名 : _____

(複数署名可) _____

