別紙様式第3

遺伝子治療等臨床研究計画変更報告書

平成 30 年 5 月 29 日

厚生労働大臣 殿

				大阪府吹田市口	山田丘 2 番 15 号		
研	所	在	地			(郵便番号:565-0871)	
究				国立大学法人	大阪大学医学部附属病院		
	名		称		(電話番号:06	6-6879-5111 / 代表)	
機				(FAX 番号:06-6879-5019 / 総務課)			
				国立大学法人	大阪大学医学部附属病院	何后而告闭	
関	代	表	者	病院長	木村 正	(職申)]	
	役職	(名・)	氏名	Section Advances of the Control of t		山福門屋街	
					ĸ	睛記世色	

下記の遺伝子治療等臨床研究について、別添のとおり研究計画を変更したことを報告します。

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ビュルガー病) を対象と フ	A 100 MATERIAL AT 100 MATERIAL
	老年・高血圧内科 教授
	樂木 宏実

別紙様式第3の別添

遺伝子治療等臨床研究計画変更概要書

申 請 年 月 日 2018年5月29日

1. 基本情報

研	究	Ø	名	称	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
研	究	実 が	b 期	間	先進医療 B の承認取得日から 3 年間
多)	施設	共同	塩床矿	开究	該当

2. 研究責任者及び研究機関に関する情報

	・例元貝は有及び明元協議に関する旧代							
研	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)							
究	所属機関・部局	・職	大阪大学医学部附属病院 ・ 老年・高血圧	E内科 ・ 教授				
責任者	氏	名	樂木 宏実 (印)					
研	所 在	地	大阪府吹田市山田丘 2 番 15 号(郵便番号:	565-0871)				
究	名	称	大阪大学医学部附属病院					
機関	連絡	先	大阪大学医学部附属病院 老年・高血圧内和 (電話番号:06-6879-3852 / 老年・高血圧					
	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・	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				
			老年・高血圧内科・講師 	患者の選定、患者への説明及び				
200-12	山本 浩一		老年・高血圧内科・講師	同意の取得、臨床観察、効果判定				
研究	竹屋 泰		大阪大学医学部附属病院・	患者の選定、患者への説明及び				
五	门座		老年・高血圧内科・助教	同意の取得、臨床観察、効果判定				
任	鷹見 洋一		大阪大学医学部附属病院・	患者の選定、患者への説明及び				
者			老年・高血圧内科・助教	同意の取得、臨床観察、効果判定				
以	永澤 元規	元規	大阪大学医学部附属病院・	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				
外			老年・高血圧内科・特任助教 大阪大学医学部附属病院・	患者の選定、患者への説明及び				
の	野里 陽一		老年・高血圧内科・医員	同意の取得、臨床観察、効果判定				
研			大阪大学医学部附属病院・	患者の選定、患者への説明及び				
究	野里 聡子		老年・高血圧内科・医員	同意の取得、臨床観察、効果判定				
者	吉田 翔太		大阪大学医学部附属病院・	患者の選定、患者への説明及び				
	百田 翔太		老年・高血圧内科・医員	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・	患者の選定、患者への説明及び				
	1,0 4000		老年・高血圧内科・医員	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				
	L		L	A				

			,
	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
#	南野 徹	新潟大学医歯学総合病院·	多施設共同臨床研究における協力
	用野 俶	循環器内科・教授	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・	多施設共同臨床研究における協力
	自株 公信	血管外科・教授	実施医療機関の総括
	VI 7 F1 1/4 .	神戸大学医学部附属病院・	多施設共同臨床研究における協力
	平田 健一	循環器内科・教授	実施医療機関の総括
	T. J. To bili	川崎医科大学附属病院・	多施設共同臨床研究における協力
	種本 和雄	心臓血管外科・教授	実施医療機関の総括
	than Think	徳島大学病院・	多施設共同臨床研究における協力
	佐田 政隆	循環器内科・教授	実施医療機関の総括
	上本 吹立	愛媛大学大学院医学系研究科・	多施設共同臨床研究における協力
	大蔵 隆文	地域救急医療学講座・教授	実施医療機関の総括
	m2 111 +x	佐賀大学医学部附属病院・	多施設共同臨床研究における協力
	野出 孝一	循環器内科・教授	実施医療機関の総括
外			
部		 アンジェス MG 株式会社・	AMG0001 の提供、品質試験の実施、
協	山田 英	代表取締役社長	AMG0001 の品質、非臨床、臨床デー
71			夕などの情報提供
者			

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。)

2.4								
総 括	一叶属部点())叶化物 1		在地	大阪府吹田市山田丘2番15号 (郵便番号:565-0871)				
責				大阪大学医学部附属病院 ・ 老年・高血圧内科 ・ 教授				
任者	氏		名	樂木 宏実				
研	所	在	地	大阪府吹田市山田丘2番15号 (郵便番号:565-0871)				
究	名		称	大阪大学医学部附属病院				
機関	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	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)
責任	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
者①	氏 名	南野 徹
研究	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)
機	名 称	新潟大学医歯学総合病院
関	連 絡 先	新潟大学医歯学総合病院 循環器内科

1			(電話番号:025-2	27-2185 / 循環器内科)
研究	所属部局の所在地	1	愛知県名古屋市昭和区鶴舞町65番地	(郵便番号:466-8560)
書	所属機関・部局・印	職	名古屋大学医学部附属病院 ・ 血管外科 ・ 教授	3
者 ②	氏	名	古森 公浩	,
研究	所 在 均	也	愛知県名古屋市昭和区鶴舞町65番地	(郵便番号:466-8560)
機	名	陈	名古屋大学医学部附属病院	
関 ②	連 絡 5	先	名古屋大学医学部附属病院 血管外科 (電話番号:05	2-744-2224 / 血管外科)
研究	所属部局の所在は	地	兵庫県神戸市中央区楠町7丁目5-2	(郵便番号:650-0017)
責任	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	
者	氏	名	平田 健一	
研究	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)
機	名: 3	称	神戸大学医学部附属病院	
関 ③	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	所属部局の所在	地	岡山県倉敷市松島577	(郵便番号:701-0192)
責任	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	
者 ④	氏 :	名	種本 和雄	•
研究	所 在 :	地	岡山県倉敷市松島577	(郵便番号:701-0192)
機	名	称	川崎医科大学附属病院	
関 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	泉25517 / 心臓血管外科)
研究	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)
責任	所属機関・部局・	職	徳島大学病院 ・ 循環器内科 ・ 教授	
者	氏	名	佐田 政隆	
研究	所 在	地	徳島県徳島市巌本町2丁目50-1	(郵便番号:770-8503)
機	名	称	徳島大学病院	
関⑤		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			愛媛県東温市志津川
究	一門風部局(/)町仕地		(郵便番号:791-0295)
責任	所属機関・部局・	職	愛媛大学大学院医学系研究科 ・ 地域救急医療学講座 ・ 教授
者	氏	名	大蔵 隆文
研究	所 在	地	愛媛県東温市志津川 (郵便番号:791-0295)
機	名	称	愛媛大学医学部附属病院
関 ⑥	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	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)
責任	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
者⑦	氏 名	野出 孝一 ·
研究	所 在 地	佐賀県佐賀市鍋島五丁目1番1号 (郵便番号:849-8501)
機	名 称	佐賀大学医学部附属病院
関 ⑦	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

倫理審査委員会の開催状況及び研究計画の変更を 適当と認める理由 平成 29 年 4 月 13 日の「遺伝子治療等臨床研究計画変更報告(実施計画書版番号: 2.6 版)」後、当該遺伝子治療臨床研究の実施計画書を以下の通り変更した。

版番号	遺伝子治療臨床研究審査委員会審査結果通知日
2.7版	2017年5月18日
2.8版	2018年4月18日

当該変更内容については、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の審査の結果、以下の理由から各変更内容が妥当であると判断し、当該変更を承認した。

- ・臨床研究分担医師の変更、役職変更のため
- ・臨床研究協力者の変更のため
- ・愛媛大学医学部附属病院の臨床研究責任医師の変更のため
- ・目標登録被験者数に係る記載整備のため

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 泌尿器科 教授	野々村	祝夫	響

6. 遺伝子治療臨床研究計画変更の概要

 研	究	σ)	区	分	治療に係る臨床研究 予防に係る臨床研究
						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
研究	もの	目的	1及	びゑ	意義	症又はビュルガー病) 患者を対象に、AMGOOO1 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。
						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
						には、これには、これには、これには、これには、これには、これには、これには、これ
						(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。
						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す
						、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。
						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、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している。
						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
4.L	Æ	疾	虫	及	び	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 (Fontain
対 そ	象の	深 選	思	- /	由	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。当能
~	の	迭	疋	· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·	1111	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。
						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、標準治療が何
						立しておらず、新規治療法の開発が期待されている。
						以上のことから、安静時疼痛(Fontaine 分類 III 度)又は潰瘍(Fontaine 分類 I
						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択
						動脈硬化症又はヒュルカー別が恐者を当成風出す出尿臓がありたがあればことにあると考えている。
						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 DN
					Ma	WAVE ON THE PROPERTY OF THE PR
実		施	,	方	法	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、他の細胞に
						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乳のプロス な アグエンハンサー 領域を有しており、その下海に組み込まれたとし
						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 WORD サビス (DNA) は、 M. J. された 知時において辞力に登場し、 WOR たん白質が安定
						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
						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 イ
						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。
						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

				た一般臨床試験に進		G0001 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					
				-		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。					
					再時期及び				
変	更	時	期	 					
			-	版番号	1月17日	云子治療臨床研究審査委員会審査結果通知日			
				2.7版		2017年5月18日			
				2.8版		2018年4月18日			
l				研究計画書における変更の概要及びその理由					
変	更	内	容	<u>該当箇</u>	所				
				1.		臨床研究分担医師の変更、役職変更のため			
		紙「新		2.2.1 臨床研究分担医師					
表。	表」を参照のこと。			2. 2.2. 臨床研究協力者		臨床研究協力者の変更のため			
				0		双域 1.以后处面胜写声势 7.按伏77成本亿度优为本带不			
				3.		愛媛大学医学部附属病院の臨床研究責任医師の変更の			
					木牡	ため			
				力者(外部) - ,		コーニュー・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・			
				4.	<u> </u>	目標登録被験者数に係る記載整備のため			
				11.8.3 目標登録被駆					
-				験者登録期間・研究		Ⅰ 進医療に係る関連通知、実施計画書、及び各種手順書を			
A 40		π જ te ∈	थ. सर्व	1					
一万 1夜	ָן נט ז	开究	ir m	遵守し、最終症例の予後調査完了まで研究を実施する。多施設共同臨床研究であるた					
				め、当該遺伝子治療臨床研究のために開設したホータルサイト寺を占用し、谷旭畝間 における各種当該遺伝子治療臨床研究情報の共有を図る。また、投与手技や評価の均					
				一化を図るべく、モニターによる関連手順書の説明を徹底し、医学的側面に係る各施					
				設からの照会等については、多施設共同研究の事務局業務を担当する大阪大学の本試					
		•		験に精通する医師が説明補助する体制を構築している。					
				目標症例 6 例のうち、6 例に試験物 AMG0001 の投与が完了している。当該 6 例にお					
これまでの研究結果及			里及	いて、2017年12月21日に最終報告した佐賀大学医学部附属病院での重大事態(早期					
1				胃癌)、2017年11月21日に最終報告した愛媛大学医学部附属病院での重大事態(右					
の研究和末の公公仏仏			VVDu	下腿骨遠位部骨折、脳梗塞)及び2018年2月21日に報告した佐賀大学医学部附属病					
				院での重大事態(急性心筋梗塞による心破裂)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。					
				現在、本遺伝子治療臨床研究が実施されている研究機関は、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					
						部附属病院の 6 施設である。			
L				1 - 4511476 47741701 12134	· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·				

備		考
(共同	司研究機関	の実施
状況等	等)	

共同研究機関の研究書の変更時期及び当該変更に係る遺伝子治療臨床研究審査委員会審査結果の通知時期を以下に示す。

施設名	版番号	遺伝子治療臨床研究審查委員会 審査結果通知日	
新潟大学医歯学総合病院	3.0版	変更申請中	
大阪大学医学部附属病院	2.8版	2018年4月18日	
神戸大学医学部附属病院	3.4版	変更申請中	
徳島大学病院	3.4版	変更申請中	

愛媛大学医学部附属病院	1.9版	変更申請中			
佐賀大学医学部附属病院	3.3版	変更申請中			
名古屋大学医学部附属病院及び川崎医科大学医学部附属病院につ					

大臣への遺伝子治療臨床研究実施計画申請前の状況である。

(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同様の変更の実施状況(実施の有
- 無、変更時期) を記載すること。