

遺伝子治療等臨床研究に関する実施施設からの申請等について

【大阪大学医学部付属病院】

【新潟大学医歯学総合病院】

【神戸大学医学部付属病院】

【徳島大学病院】

【愛媛大学医学部付属病院】

【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

- 臨床研究計画変更報告書（大阪大学医学部付属病院）・・・ P. 1
- 臨床研究計画変更報告書（新潟大学医歯学総合病院）・・・ P. 11
- 臨床研究計画変更報告書（神戸大学医学部付属病院）・・・ P. 20
- 臨床研究計画変更報告書（徳島大学病院）・・・ P. 29
- 臨床研究計画変更報告書（愛媛大学医学部付属病院）・・・ P. 37
- 臨床研究計画変更報告書（佐賀大学医学部付属病院）・・・ P. 45

【千葉大学病院】

課題名： 切除不能悪性胸膜中皮腫を対象とした NK4 遺伝子発現型
アデノウイルスベクターによる臨床研究

- 重大事態等報告書・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ P. 56

【岡山大学病院】

課題名： 頭頸部・胸部悪性腫瘍に対する腫瘍選択的融解ウイルス
Telomelysin を用いた放射線併用ウイルス療法の臨床研究

- 重大事態等報告書・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ P. 62

【岡山大学病院】

課題名： 頭頸部・胸部悪性腫瘍に対する腫瘍選択的融解ウイルス
Telomelysin を用いた放射線併用ウイルス療法の臨床研究

- 臨床研究計画変更申請書・・・・・・・・・・・・・・・・ P. 68
- 計画変更新旧対照表・・・・・・・・・・・・・・・・ P. 82

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 29 年 4 月 13 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：06-6879-5111 / 代表) (FAX番号：06-6879-5019 / 総務課)
	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 (職印)

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）を対象としたAMG0001の筋肉内投与による遺伝子治療	大阪大学医学部附属病院 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 2017年4月13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	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）	
研究責任者以外の研究者	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）	
	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	大阪大学医学部附属病院・ 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。）

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	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：951-8520)
	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

倫理審査委員会の開催状況及び研究計画の変更を適当と認める理由	平成28年7月8日の「遺伝子治療臨床研究実施計画変更報告（実施計画書版番号：2.5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	改定日	改定事項
	2.6版	2016年10月20日	- 臨床研究分担医師の削除 - 臨床研究協力者の所属名称変更および削除 - 試験物の安定性情報更新のため
	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削除、臨床研究協力者の所属名称変更および削除、試験物の安定性情報更新のため。		
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 

6. 遺伝子治療臨床研究計画変更の概要

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	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。 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。 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。 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。							
対 象 疾 患 及 び そ の 選 定 理 由	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。 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。 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。							
実 施 方 法	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。 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。							
変 更 時 期	実施計画書の変更時期及び当該変更に係る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審査結果の通知時期を以下に示す。 <table border="1"> <thead> <tr> <th>版番号</th><th>改定日</th><th>遺伝子治療臨床研究審査委員会 審査結果通知日</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>2.6版</td><td>2016年10月20日</td><td>2016年12月9日</td></tr> </tbody> </table>		版番号	改定日	遺伝子治療臨床研究審査委員会 審査結果通知日	2.6版	2016年10月20日	2016年12月9日
版番号	改定日	遺伝子治療臨床研究審査委員会 審査結果通知日						
2.6版	2016年10月20日	2016年12月9日						
変 更 内 容	研究計画書における 該 当 箇 所	変更の概要及びその理由						
※詳細は別紙「新旧対照表」を参照のこと。	1. 2.2.1 臨床研究分担医師	臨床研究分担医師の削除のため						
	2. 2.2.2 臨床研究協力者	臨床研究協力者の所属名変更及び削除のため						
	3. 11.7.2.3 AMG0001（製剤） の使用期限及び保存条件	安定性試験の成績から、製造日より7年後までの安定性が確認されたため						
	4. 17 参考文献等	製剤の安定性試験データの追加のため						
今 後 の 研 究 計 画	遺伝子治療臨床研究及び先進医療に係る関連通知、実施計画書、及び各種手順書							

	を遵守し、期間内に目標症例6例の集積を行う。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ポータルサイト等を活用し、各施設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。																								
これまでの研究結果及び研究結果の公表状況	当該遺伝子治療臨床研究に4例が登録されている。重大事態の発生は認めていない。また、現時点で研究結果の公表は行っていない。																								
備考 (共同研究機関の実施状況等)	共同研究機関の実施計画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。 <table><tr><th>施設名</th><th>版番号</th><th>改定日</th><th>遺伝子治療臨床研究審査委員会 審査結果通知日</th></tr><tr><td>新潟大学医歯学総合病院</td><td>2.8版</td><td>2016年11月24日</td><td>2017年2月1日</td></tr><tr><td>神戸大学医学部附属病院</td><td>3.2版</td><td>2017年3月10日</td><td>2017年3月22日</td></tr><tr><td>徳島大学病院</td><td>3.0版</td><td>2016年12月12日</td><td>2017年1月11日</td></tr><tr><td>愛媛大学医学部附属病院</td><td>1.7版</td><td>2016年11月22日</td><td>2016年12月15日</td></tr><tr><td>佐賀大学医学部附属病院</td><td>2.9版</td><td>2016年11月22日</td><td>2016年12月13日</td></tr></table> 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いては、厚生労働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。	施設名	版番号	改定日	遺伝子治療臨床研究審査委員会 審査結果通知日	新潟大学医歯学総合病院	2.8版	2016年11月24日	2017年2月1日	神戸大学医学部附属病院	3.2版	2017年3月10日	2017年3月22日	徳島大学病院	3.0版	2016年12月12日	2017年1月11日	愛媛大学医学部附属病院	1.7版	2016年11月22日	2016年12月15日	佐賀大学医学部附属病院	2.9版	2016年11月22日	2016年12月13日
施設名	版番号	改定日	遺伝子治療臨床研究審査委員会 審査結果通知日																						
新潟大学医歯学総合病院	2.8版	2016年11月24日	2017年2月1日																						
神戸大学医学部附属病院	3.2版	2017年3月10日	2017年3月22日																						
徳島大学病院	3.0版	2016年12月12日	2017年1月11日																						
愛媛大学医学部附属病院	1.7版	2016年11月22日	2016年12月15日																						
佐賀大学医学部附属病院	2.9版	2016年11月22日	2016年12月13日																						

(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。

慢性動脈閉塞症（閉塞性動脈硬化症及びびゅうルガー病）を対象とした AMG0001 の筋肉内投与による遺伝子治療
「遺伝子治療臨床研究実施計画書」の変更対比表（第 2.5 版から第 2.6 版への改定 / 2016 年 10 月 20 日）

該当箇所	修正前	修正後	変更理由
2 頁 2.2.1 臨床研究分担医 師	(略) 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 (略)	(略) (削除) (略)	臨床研究分担医師の削除の ため
2～3 頁 2.2.2 臨床研究協力者	(略) 武田 裕里子 大阪大学医学部附属病院 未来医療開発部 コーディネーター 患者の選定、患者への説明及び同意の 取得、臨床観察、効果判定の補助業務 (略) 中村 歩 大阪大学医学部附属病院 薬剤部製剤室 薬剤主任 試験物の管理 森本 啓太 大阪大学医学部附属病院 薬剤部製剤室 薬剤師 試験物の管理 田邊 沙織 大阪大学医学部附属病院 薬剤部製剤室 薬剤師 試験物の管理	(略) (削除) (略) (略) (略) 中村 歩 大阪大学医学部附属病院 薬剤部製剤品質管理室 薬剤主任 試験物の管理 (削除) (削除)	臨床研究協力者の所属名変 更及び削除のため

該当箇所	修正前	修正後	変更理由
49 頁 11.7.2.3 AMG0001 (製剤) の使用期限及び保存条件	AMG0001 (製剤) は、-20 °C の保存条件で 6 年間安定であり、室温 (25 °C、遮光) で 48 時間安定である。[101]	AMG0001 (製剤) は、-20 °C の保存条件で 7 年間安定であり、室温 (25 °C、遮光) で 48 時間安定である。[101,102]	安定性試験の成績から、製造日より 7 年後までの安定性が確認されたことに伴う記載整備のため
97 頁 17 参考文献等	(略) 100. 「AMG0001 の薬物動態試験 - ヒト及びラット血清中における AMG0001 の in vitro 代謝の比較 - (A001-CI-189-N)」 (アンジェス社、社内資料) 101. 「治験薬品質情報 2015 年 5 月 22 日付け」 (アンジェス社、社内資料)	(略) 100. 「AMG0001 の薬物動態試験 - ヒト及びラット血清中における AMG0001 の in vitro 代謝の比較 - (A001-CI-189-N)」 (アンジェス社、社内資料) 101. 「治験薬品質情報 2015 年 5 月 22 日付け」 (アンジェス社、社内資料) 102. 「治験薬品質情報 2016 年 9 月 29 日付け」 (アンジェス社、社内資料)	製剤の安定性試験データの追加に伴う記載整備のため

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 29 年 4 月 3 日

厚生労働大臣 殿

研 究 機 関	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	新潟大学医歯学総合病院 (電話番号：025-223-6161 / 代表) (FAX番号：025-227-0735 / 医事課)
	代 表 者 役職名・氏名	新潟大学医歯学総合病院 病院長 鈴木 栄一 (職印)

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）を対象としたAMG0001の筋肉内投与による遺伝子治療	新潟大学医歯学総合病院 循環器内科 教授 南野 徹

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	2017年3月31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	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	新潟大学医歯学総合病院 ・ 循環器内科 ・ 教授	
	氏名	南野 徹 	
研究機関	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）	
研究責任者以外の研究者	氏名	所属機関・部局・職	役割
	小澤 拓也	新潟大学医歯学総合病院・ 循環器内科・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、試験物の管理
	柳川 貴央	新潟大学医歯学総合病院・ 循環器内科・特任助教	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、試験物の管理
	池上 龍太郎	新潟大学医歯学総合病院・ 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、試験物の管理
	須田 将吉	新潟大学医歯学総合病院・ 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、試験物の管理
	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
	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

外部 協力 者	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
	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。）

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	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：951-8520)
	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 開 催 状 況 及 び 研 究 計 画 の 変 更 を 適 当 と 認 め る 理 由	平成28年7月6日の「遺伝子治療臨床研究実施計画変更報告（実施計画書版番号：2.7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	改定日	改定事項
	2.8版	2016年11月24日	・ 臨床研究協力者の追加 ・ 試験物の安定性情報更新
	当該変更内容については、新潟大学医歯学総合病院遺伝子治療臨床研究審査委員会において審査され、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。 ・ 臨床研究協力者の追加のため。 ・ 試験物の安定性情報更新のため。		
	倫理審査委員会の長の職名		氏名
	新潟大学医歯学総合病院 遺伝子治療臨床研究審査委員会・委員長 生命科学医療センター 教授		中田 光 

6. 遺伝子治療臨床研究計画変更の概要

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	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。 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。 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。 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。							
対 象 疾 患 及 び そ の 選 定 理 由	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。 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。 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。							
実 施 方 法	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 A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。 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。							
変 更 時 期	実施計画書の変更時期及び当該変更に係る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の承認時期を以下に示す。 <table border="1"> <thead> <tr> <th>版番号</th><th>改定日</th><th>遺伝子治療臨床研究審査委員会 審査結果通知日</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>2.8版</td><td>2016年11月24日</td><td> - 臨床研究協力者の追加 - 試験物の安定性情報更新のため </td></tr> </tbody> </table>		版番号	改定日	遺伝子治療臨床研究審査委員会 審査結果通知日	2.8版	2016年11月24日	- 臨床研究協力者の追加 - 試験物の安定性情報更新のため
版番号	改定日	遺伝子治療臨床研究審査委員会 審査結果通知日						
2.8版	2016年11月24日	- 臨床研究協力者の追加 - 試験物の安定性情報更新のため						
変 更 内 容	研究計画書における 該 当 箇 所	変更の概要及びその理由						
※詳細は別紙「新旧対照」	1.							

表」を参照のこと。	2.2.2 その他の臨床研究協力者（外部）	臨床研究協力者追加のため
	2. 11.7.2.3 AMG0001（製剤）の使用期限及び保存条件	安定性試験の成績から、製造日より7年後までの安定性が確認されたため
	3. 17 参考文献等	製剤の安定性試験データの追加のため
今後の研究計画	遺伝子治療臨床研究及び先進医療に係る関連通知、実施計画書、及び各種手順書を遵守し、期間内に目標症例6例の集積を行う。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ポータルサイト等を活用し、各施設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。	
これまでの研究結果及び研究結果の公表状況	当該遺伝子治療臨床研究に4例が登録されている。重大事態の発生は認めていない。また、現時点で研究結果の公表は行っていない。	

備考 （共同研究機関の実施状況等）	共同研究機関の実実施計画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の承認時期を以下に示す。		
	施設名	版番号	改定日
	大阪大学医学部附属病院	2.6版	2016年10月20日
	神戸大学医学部附属病院	3.2版	2017年3月10日
	徳島大学病院	3.0版	2016年12月12日
	愛媛大学医学部附属病院	1.7版	2016年11月22日
	佐賀大学医学部附属病院	2.9版	2016年11月22日
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いては、厚生労働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。

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

「遺伝子治療臨床研究実施計画書」の変更対比表（Ver.2.7 から Ver.2.8 への改定 / 2016 年 11 月 24 日）

該当箇所	修正前	修正後	変更理由
2 頁 2.2.2 その他の臨床研究協力者（外部）	(略) 岡村 菜美 ノイエス株式会社 試験コーディネーター 患者の選定、患者への説明及び同意の取得、臨床観察、効果判定の補助業務	(略) 岡村 菜美 ノイエス株式会社 試験コーディネーター 患者の選定、患者への説明及び同意の取得、臨床観察、効果判定の補助業務 大野 葉月 ノイエス株式会社 試験コーディネーター 患者の選定、患者への説明及び同意の取得、臨床観察、効果判定の補助業務	臨床研究協力者の追加のため
48 頁 11.7.2.3 AMG0001（製剤）の使用期限及び保存条件	AMG0001（製剤）は、-20℃の保存条件で6年間安定であり、室温（25℃、遮光）で48時間安定である。[101]	AMG0001（製剤）は、-20℃の保存条件で7年間安定であり、室温（25℃、遮光）で48時間安定である。[101,102]	安定性試験の成績から、製造日より7年後までの安定性が確認されたことに伴う記載整備のため
97 頁	(略)	(略)	製剤の安定性試験データの

該当箇所	修正前	修正後	変更理由
17 参考文献等	101. 「治験薬品質情報 2015 年 5 月 22 日付け」 (ア ンジェス社、社内資料)	101. 「治験薬品質情報 2015 年 5 月 22 日付け」 (ア ンジェス社、社内資料) 102. 「治験薬品質情報 2016 年 9 月 29 日付け」 (ア ンジェス社、社内資料)	追加に伴う記載整備のため

以上

遺 伝 子 治 療 等 臨 床 研 究 計 画 変 更 報 告 書

平成29年4月13日

厚生労働大臣 殿

研 究 機 関	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 (電話番号：078-382-5111 / 代表) (FAX番号：078-382-5050 / 総務係)	
	代 表 者 役職名・氏名	神戸大学医学部附属病院 病院長 藤澤 正人	(職印)

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）を対象としたAMG0001の筋肉内投与による遺伝子治療	神戸大学医学部附属病院 循環器内科 教授 平田 健一

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 2017年4月13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	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 		
研究責任者以外の研究者	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）		
	氏 名	所 属 機 関 ・ 部 局 ・ 職	役 割	
	新家 俊郎	神戸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	
	大竹 寛雅	神戸大学医学部附属病院 循環器内科 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	
	黒田 浩史	神戸大学医学部附属病院 循環器内科 レジデント	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	
	永野 雄一郎	神戸大学医学部附属病院 循環器内科 レジデント	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	
	築山 義朗	神戸大学医学部附属病院 循環器内科 レジデント	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	
	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。）

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	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：951-8520)
	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 開催状況及び 研究計画の変更を 適当と認める理由	平成28年12月26日の「遺伝子治療臨床研究実施計画変更報告（実施計画書版番号：3.0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	改定日	改定事項
	3.0版	2016年7月19日	臨床研究分担医師の削除
	3.1版	2016年10月20日	試験物の安定性情報更新のため
	3.2版	2017年3月10日	臨床研究分担医師の削除 および追加
当該変更内容については、神戸大学医学部附属病院遺伝子治療臨床研究審査委員会において審査され、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削除のため。 - 試験物の安定性情報更新のため。 - 臨床研究分担医師の削除および追加のため。			
倫理審査委員会の長の職名			氏名
神戸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 神戸大学大学院医学研究科 iPS細胞応用医学分野・教授			青井 貴之 

6. 遺伝子治療臨床研究計画変更の概要

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	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。 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。 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。 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。
対 象 疾 患 及 び そ の 選 定 理 由	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。 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。 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。
実 施 方 法	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。pVAX1TM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。 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。

変 更 時 期	実施計画書の変更時期及び当該変更に係る神戸大学医学部附属病院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。			
	版番号	改定日	遺伝子治療臨床研究審査委員会 審査結果通知日	
	3.0版	2016年7月19日	2016年8月9日	
	3.1版	2016年10月20日	2016年12月28日	
	3.2版	2017年3月10日	承認前申請中	
変 更 内 容 ※詳細は別紙「新旧対照表」を参照のこと。	研究計画書における 該 当 箇 所	変更の概要及びその理由		
	1. 2.2.1 臨床研究分担医師	臨床研究分担医師の削除および追加のため		
	2. 11.7.2.3 AMG0001（製剤） の使用期限及び保存条件	安定性試験の成績から、製造日より7年後までの安定性が確認されたため		
	3. 17 参考文献等	製剤の安定性試験データの追加のため		
今 後 の 研 究 計 画	遺伝子治療臨床研究及び先進医療に係る関連通知、実施計画書、及び各種手順書を遵守し、期間内に目標症例6例の集積を行う。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ポータルサイト等を活用し、各施設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。			
これまでの研究結果及び研究結果の公表状況	当該遺伝子治療臨床研究に4例が登録されている。重大事態の発生は認めていない。また、現時点で研究結果の公表は行っていない。			
備 考 (共同研究機関の実施状況等)	共同研究機関の実実施計画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	改定日	遺伝子治療臨床研究審査委員会 審査結果通知日
	大阪大学医学部附属病院	2.6版	2016年10月20日	2016年12月9日
	新潟大学医歯学総合病院	2.8版	2016年11月24日	2017年2月1日
	徳島大学病院	3.0版	2016年12月12日	2017年1月11日
	愛媛大学医学部附属病院	1.7版	2016年11月22日	2016年12月15日
	佐賀大学医学部附属病院	2.9版	2016年11月22日	2016年12月13日
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いては、厚生労働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。

慢性動脈閉塞症（閉塞性動脈硬化症及びびュルガー病）を対象とした AMG0001 の筋肉内投与による遺伝子治療

「遺伝子治療臨床研究実施計画書」の変更対比表（Ver.3.0 から Ver.3.2 への改定 / 2017 年 3 月 10 日）

版番号	改定日	改定理由
第 3.0 版	2016 年 7 月 19 日	臨床研究分担医師の削除のため
第 3.1 版	2016 年 10 月 20 日	試験物の安定性情報の更新のため
第 3.2 版	2017 年 3 月 10 日	臨床研究分担医師の削除および追加のため

該当箇所	修正前	修正後	変更理由
48 頁 11.7.2.3 AMG0001 (製剤)の使用期限及 び保存条件	AMG0001 (製剤) は、-20 ℃の保存条件で6年間安定であり、室温 (25 ℃、遮光) で48 時間安定である。[101]	AMG0001 (製剤) は、-20 ℃の保存条件で7年間安定であり、室温 (25 ℃、遮光) で48 時間安定である。[101,102]	安定性試験の成績から、製造日より 7 年後までの安定性が確認されたことに伴う記載整備のため (第 3.0 版から第 3.1 版への改定)
96 頁 17 参考文献等	(略) 101. 「治験薬品質情報 2015 年 5 月 22 日付け」(ア ンジェス社、社内資料)	(略) 101. 「治験薬品質情報 2015 年 5 月 22 日付け」(ア ンジェス社、社内資料) 102. 「治験薬品質情報 2016 年 9 月 29 日付け」(ア ンジェス社、社内資料)	製剤の安定性試験データの追加に伴う記載整備のため (第 3.0 版から第 3.1 版への改定)
1 頁 2.2.1 臨床研究分 担医師	新家 俊郎 大竹 寛雅 神戸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 神戸大学医学部附属病院 循環器内科 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	新家 俊郎 大竹 寛雅 神戸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 神戸大学医学部附属病院 循環器内科 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	人事異動のため (第 3.1 版から第 3.2 版への改定)

該当箇所	修正前	修正後	変更理由
	高橋 八夫	黒田 浩史	意の取得、臨床観察、効果判定 神戸大学医学部附属病院 循環器内科 レジデント 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
	寺下 大輔	永野 雄一朗	意の取得、臨床観察、効果判定 神戸大学医学部附属病院 循環器内科 レジデント 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
	黒田 浩史	築山 義朗	意の取得、臨床観察、効果判定 神戸大学医学部附属病院 循環器内科 レジデント 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

以上

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 29 年 4 月 13 日

厚生労働大臣 殿

研 究 機 関	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 (電話番号：088-633-7851 / 循環器内科) (FAX番号：088-633-7894 / 循環器内科)
	代 表 者 役職名・氏名	徳島大学病院 病院長 永廣 信治 (職印)

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）を対象としたAMG0001の筋肉内投与による遺伝子治療	徳島大学病院 循環器内科 教授 佐田 政隆

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 2017 年 4 月 13 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	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 (印)	
研究機関	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)	
研究責任者以外の研究者	氏 名	所 属 機 関 ・ 部 局 ・ 職	役 割
	八木 秀介	徳島大学大学院医歯薬学研究部・循環器内科学・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
	若槻 哲三	徳島大学病院・循環器内科・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
	添木 武	徳島大学大学院医歯薬学研究部・循環器内科学・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
	山田 博胤	徳島大学病院・循環器内科・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
	山口 浩司	徳島大学病院・循環器内科・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
	飛梅 威	徳島大学病院・循環器内科・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
	楠瀬 賢也	徳島大学病院・循環器内科・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
	伊勢 孝之	徳島大学病院・循環器内科・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
	松浦 朋美	徳島大学病院・循環器内科・特任助教	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
	齋藤 友子	徳島大学病院・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
	原 知也	徳島大学病院・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

	上野 理絵	徳島大学病院・ 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
	西條 良仁	徳島大学病院・ 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
	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。）

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	樂木 宏実
	所 在 地	大阪府吹田市山田丘2番15号（郵便番号：565-0871）
	名 称	大阪大学医学部附属病院
連 絡 先	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：951-8520)
	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 開催状況及び 研究計画の変更を 適当と認める理由	平成28年7月8日の「遺伝子治療臨床研究実施計画変更報告（実施計画書版番号：2.9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	改定日	改定事項	遺伝子治療臨床 研究審査委員会 審査結果通知日
	3.0版	2016年12月12日	試験物の安定性情報更新	2016年12月28日
	当該変更内容については、徳島大学病院遺伝子治療臨床研究審査委員会において審査され、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。			
	・ 試験物の安定性情報更新のため。			
	倫理審査委員会の長の職名			氏名
	徳島大学病院 遺伝子治療臨床研究審査委員会・委員長 徳島大学大学院 医歯薬学研究部 人類 遺伝学分野 教授			井本 逸勢 

6. 遺伝子治療臨床研究計画変更の概要

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	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。	

	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。 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。 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。
対 象 疾 患 及 び そ の 選 定 理 由	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。 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。 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。
実 施 方 法	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 AベクターであるpVAXITMを基本骨格としている。pVAXITM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。pVAXITM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溶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シ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週後に行う。		
変 更 時 期	実施計画書の変更時期及び当該変更に係る徳島大学病院遺伝子治療臨床研究審査委員会の承認時期を以下に示す。		
	版番号	改定日	遺伝子治療臨床研究審査委員会 審査結果通知日
	3.0版	2016年12月12日	2016年12月28日
変 更 内 容	研究計画書における 該 当 箇 所	変更の概要及びその理由	
	※詳細は別紙「新旧対照表」を参照のこと。	1. 11.7.2.3 AMG0001（製剤） の使用期限及び保存条件	安定性試験の成績から、製造日より7年後までの安定性が確認されたため
		2. 17 参考文献等	製剤の安定性試験データの追加のため
今 後 の 研 究 計 画	遺伝子治療臨床研究及び先進医療に係る関連通知、実施計画書、及び各種手順書を遵守し、期間内に目標症例6例の集積を行う。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ポータルサイト等を活用し、各施設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。		
これまでの研究結果及び研究結果の公表状況	当該遺伝子治療臨床研究に4例が登録されている。重大事態の発生は認めていない。また、現時点で研究結果の公表は行っていない。		

備 考 (共同研究機関の実施状況等)	共同研究機関の実実施計画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の承認時期を以下に示す。			
	施設名	版番号	改定日	遺伝子治療臨床研究審査委員会承認日
	新潟大学医歯学総合病院	2.8版	2016年11月24日	2017年2月1日
	大阪大学医学部附属病院	2.6版	2016年10月20日	2016年12月9日
	神戸大学医学部附属病院	3.2版	2017年3月10日	2017年3月22日
	愛媛大学医学部附属病院	1.7版	2016年11月22日	2016年12月15日
	佐賀大学医学部附属病院	2.9版	2016年11月22日	2016年12月13日
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いては、厚生労働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。

慢性動脈閉塞症（閉塞性動脈硬化症及びびュルガー病）を対象とした AMG0001 の筋肉内投与による遺伝子治療

「遺伝子治療臨床研究実施計画書」の変更対比表（Ver.2.9 から Ver.3.0 への改定 / 2016 年 12 月 12 日）

該当箇所	修正前	修正後	変更理由
49 頁 11.7.2.3 AMG0001 （製剤）の使用期限及 び保存条件	AMG0001（製剤）は、-20℃の保存条件で6年間安定であり、室温（25℃、遮光）で48時間安定である。[101]	AMG0001（製剤）は、-20℃の保存条件で7年間安定であり、室温（25℃、遮光）で48時間安定である。[101,102]	安定性試験の成績から、製造日より7年後までの安定性が確認されたことに伴う記載整備のため
94 頁 17 参考文献等	(略) 101. 「治験薬品質情報 2015 年 5 月 22 日付け」(ア ンジェス社、社内資料)	(略) 101. 「治験薬品質情報 2015 年 5 月 22 日付け」(ア ンジェス社、社内資料) 102. 「治験薬品質情報 2016 年 9 月 29 日付け」(ア ンジェス社、社内資料)	製剤の安定性試験データの追加に伴う記載整備のため (AMG0001 試験物概要書の改定に伴う変更)

以上

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 29 年 4 月 13 日

厚生労働大臣 殿

研 究 機 関	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 (電話番号：089-964-5111 / 代表) (FAX番号：089-960-5961 / 研究協力課)
	代 表 者 役職名・氏名	愛媛大学医学部附属病院 病院長 三浦 裕正 (職印)

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）を対象としたAMG0001の筋肉内投与による遺伝子治療	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 檜垣 寛男

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 2017年 4 月 13 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	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	
研究責任者以外の研究者	氏名	檜垣 實男 	
	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）	
	氏名	所属機関・部局・職	役割
	大蔵 隆文	愛媛大学医学部附属病院・ 循環器・呼吸器・腎高血圧内科学・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
	池田 俊太郎	愛媛大学医学部附属病院・ 循環器・呼吸器・腎高血圧内科学・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
	西村 和久	愛媛大学医学部附属病院・ 循環器・呼吸器・腎高血圧内科学・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
	鈴木 純	愛媛大学医学部附属病院・ 循環器・呼吸器・腎高血圧内科学・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
	井上 勝次	愛媛大学医学部附属病院・ 循環器・呼吸器・腎高血圧内科学・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
	八杉 巧	愛媛大学医学部附属病院・ 看護学専攻 基盤・実践看護学・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
	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	新潟大学医学部総合病院・ 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

外部 協力 者	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
	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
	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。）

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	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：951-8520)
	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 開 催 状 況 及 び 研 究 計 画 の 変 更 を 適 当 と 認 め る 理 由	平成28年12月26日の「遺伝子治療臨床研究実施計画変更報告（実施計画書版番号：1.6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	改定日	改定事項
	1.6版	2016年7月25日	臨床研究協力者の削除
	1.7版	2016年11月22日	試験物の安定性情報更新のため
	当該変更内容については、愛媛大学医学部附属病院遺伝子治療臨床研究審査委員会において審査され、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。 - 臨床研究協力者の削除のため。 - 試験物の安定性情報更新のため。		
倫理審査委員会の長の職名			氏名
愛媛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 分子・機能糖尿病内科学 教授			大澤 春彦 

6. 遺伝子治療臨床研究計画変更の概要

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	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。 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。 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	

	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。 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。
対 象 疾 患 及 び そ の 選 定 理 由	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。 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。 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。
実 施 方 法	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 A 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。pVAX1TM 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溶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。
変 更 時 期	実施計画書の変更時期及び当該変更に係る愛媛大学医学部附属病院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。

	版番号	改定日	遺伝子治療臨床研究審査委員会 審査結果通知日
	1.6版	2016年7月25日	2016年9月8日
	1.7版	2016年11月22日	2016年12月15日
変 更 内 容	研究計画書における 該 当 箇 所	変更の概要及びその理由	
※詳細は別紙「新旧対 照表」を参照のこと 。	1. 2.2.2 臨床研究協力者	臨床研究協力者の削除のため	
	2. 11.7.2.3 AMG0001（製剤） の使用期限及び保存条件	安定性試験の成績から、製造日より7年後までの安定 性が確認されたため	
	3. 17 参考文献等	製剤の安定性試験データの追加のため	
今 後 の 研 究 計 画	遺伝子治療臨床研究及び先進医療に係る関連通知、実施計画書、及び各種手順書 を遵守し、期間内に目標症例6例の集積を行う。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ポータルサイト等を活用し、各施設間 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。		
これまでの研究結果及 び研究結果の公表状況	当該遺伝子治療臨床研究に4例が登録されている。重大事態の発生は認めていない 。また、現時点で研究結果の公表は行っていない。		

備 考 (共同研究機関の実施 状況等)	共同研究機関の実実施計画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	改定日
	新潟大学医歯学総合病院	2.8版	2016年11月24日
	大阪大学医学部附属病院	2.6版	2016年10月20日
	神戸大学医学部附属病院	3.2版	2017年3月10日
	徳島大学病院	3.0版	2016年12月12日
	佐賀大学医学部附属病院	2.9版	2016年11月22日
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いては、厚生労 働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。			
遺伝子治療臨床 研究審査委員会 審査結果通知日			
2017年2月1日			
2016年12月9日			
2017年3月22日			
2017年1月11日			
2016年12月13日			

(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。

慢性動脈閉塞症（閉塞性動脈硬化症及びびュルガー病）を対象とした AMG0001 の筋肉内投与による遺伝子治療
「遺伝子治療臨床研究実施計画書」の変更対比表（第 1.6 版から第 1.7 版への改定 / 2016 年 11 月 22 日）

該当箇所	修正前	修正後	変更理由
49 頁 11.7.2.3 AMG0001 (製剤)の使用期限及 び保存条件	AMG0001 (製剤) は、-20 °C の保存条件で 6 年間安定であり、室温 (25 °C、遮光) で 48 時間安定である。[101]	AMG0001 (製剤) は、-20 °C の保存条件で 7 年間安定であり、室温 (25 °C、遮光) で 48 時間安定である。[101,102]	安定性試験の成績から、製造日より 7 年後までの安定性が確認されたことに伴う記載整備のため
98 頁 17 参考文献等	(略) 101. 「治験薬品質情報 2015 年 5 月 22 日付け」(アンジェス社、社内資料)	(略) 101. 「治験薬品質情報 2015 年 5 月 22 日付け」(アンジェス社、社内資料) 102. 「治験薬品質情報 2016 年 9 月 29 日付け」(アンジェス社、社内資料)	製剤の安定性試験データの追加に伴う記載整備のため (AMG0001 試験物概要書の改定に伴う変更)

以上

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 29 年 4 月 13 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 秀一 (職印)

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 2017 年 4 月 13 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 (印)		
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	
	下村 光洋	佐賀大学医学部附属病院 循環器内科 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	
	樋渡 敦	佐賀大学医学部附属病院 循環器内科 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	
	井上 洋平	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	
	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	新潟大学医学部総合病院・ 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 実男	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。）

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	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	新潟大学歯学部総合病院 ・ 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	新潟大学歯学部総合病院
	連 絡 先	新潟大学歯学部総合病院 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	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

関連者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

倫理審査委員会の開催状況及び研究計画の変更を適当と認める理由	平成28年7月8日の遺伝子治療臨床研究実施計画変更報告（実施計画書版番号：2.8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	改定日	改定事項
	2.9版	2016年11月22日	・試験物の安定性情報更新のため ・AMG0001試験物概要書の改定に伴う記載整備
	3.0版	2017年1月13日	・人事異動に伴う臨床研究分担医師追加のため
	当該変更内容については、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において審査され、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。 ・試験物の安定性情報更新及びAMG0001試験物概要書の改定に伴う記載整備のため（2.9版への変更） ・人事異動に伴う臨床研究分担医師追加のため。（3.0版への変更）		
		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. 遺伝子治療臨床研究計画変更の概要

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	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。 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	

関 連 先 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 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 開催状況及び 研究計画の変更を 適当と認める理由	平成28年7月8日の遺伝子治療臨床研究実施計画変更報告（実施計画書版番号：2.8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	改定日	改定事項
	2.9版	2016年11月22日	・試験物の安定性情報更新のため ・AMG0001試験物概要書の改定に伴う記載整備
	3.0版	2017年1月13日	・人事異動に伴う臨床研究分担医師追加のため
	当該変更内容については、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において審査され、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。 ・試験物の安定性情報更新及びAMG0001試験物概要書の改定に伴う記載整備のため（2.9版への変更） ・人事異動に伴う臨床研究分担医師追加のため。（3.0版への変更）		
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. 遺伝子治療臨床研究計画変更の概要

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	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。 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。 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。 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。
対 象 疾 患 及 び そ の 選 定 理 由	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。 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。 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。

実 施 方 法	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。pVAX1TM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。 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。																										
変 更 時 期	実施計画書の変更時期及び当該変更に係る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の承認時期を以下に示す。 <table border="1"> <thead> <tr> <th>版番号</th><th>改定日</th><th>遺伝子治療臨床研究審査委員会 審査結果通知日</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>2.9版</td><td>2016年11月22日</td><td>2016年12月13日</td></tr> <tr> <td>3.0版</td><td>2017年1月13日</td><td>2017年1月19日</td></tr> </tbody> </table>			版番号	改定日	遺伝子治療臨床研究審査委員会 審査結果通知日	2.9版	2016年11月22日	2016年12月13日	3.0版	2017年1月13日	2017年1月19日															
版番号	改定日	遺伝子治療臨床研究審査委員会 審査結果通知日																									
2.9版	2016年11月22日	2016年12月13日																									
3.0版	2017年1月13日	2017年1月19日																									
変 更 内 容	研究計画書における 該 当 箇 所	変更の概要及びその理由																									
※詳細は別紙「新旧対照表」を参照のこと。	1. 2.2.1 臨床研究分担医師	人事異動に伴う臨床研究分担医師追加のため																									
	2. 11.7.2.3 AMG0001（製剤） の使用期限及び保存条件	安定性試験の成績から、製造日より7年後までの安定性が確認されたため																									
今 後 の 研 究 計 画	遺伝子治療臨床研究及び先進医療に係る関連通知、実施計画書、及び各種手順書を遵守し、期間内に目標症例6例の集積を行う。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ポータルサイト等を活用し、各施設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。																										
これまでの研究結果及び研究結果の公表状況	当該遺伝子治療臨床研究に4例が登録されている。重大事態の発生は認めていない。また、現時点で研究結果の公表は行っていない。																										
備 考 (共同研究機関の実施状況等)	共同研究機関の実実施計画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の承認時期を以下に示す。 <table border="1"> <thead> <tr> <th>施設名</th><th>版番号</th><th>改定日</th><th>遺伝子治療臨床研究審査委員会 審査結果通知日</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>新潟大学医歯学総合病院</td><td>2.8版</td><td>2016年11月24日</td><td>2017年2月1日</td></tr> <tr> <td>大阪大学医学部附属病院</td><td>2.6版</td><td>2016年10月20日</td><td>2016年12月9日</td></tr> <tr> <td>神戸大学医学部附属病院</td><td>3.2版</td><td>2017年3月10日</td><td>2017年3月22日</td></tr> <tr> <td>徳島大学病院</td><td>3.0版</td><td>2016年12月12日</td><td>2017年1月11日</td></tr> <tr> <td>愛媛大学医学部附属病院</td><td>1.7版</td><td>2016年11月22日</td><td>2016年12月15日</td></tr> </tbody> </table> 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いては、厚生労働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。			施設名	版番号	改定日	遺伝子治療臨床研究審査委員会 審査結果通知日	新潟大学医歯学総合病院	2.8版	2016年11月24日	2017年2月1日	大阪大学医学部附属病院	2.6版	2016年10月20日	2016年12月9日	神戸大学医学部附属病院	3.2版	2017年3月10日	2017年3月22日	徳島大学病院	3.0版	2016年12月12日	2017年1月11日	愛媛大学医学部附属病院	1.7版	2016年11月22日	2016年12月15日
施設名	版番号	改定日	遺伝子治療臨床研究審査委員会 審査結果通知日																								
新潟大学医歯学総合病院	2.8版	2016年11月24日	2017年2月1日																								
大阪大学医学部附属病院	2.6版	2016年10月20日	2016年12月9日																								
神戸大学医学部附属病院	3.2版	2017年3月10日	2017年3月22日																								
徳島大学病院	3.0版	2016年12月12日	2017年1月11日																								
愛媛大学医学部附属病院	1.7版	2016年11月22日	2016年12月15日																								

(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。

慢性動脈閉塞症（閉塞性動脈硬化症及びびュルガー病）を対象としたAMG0001の筋肉内投与による遺伝子治療

「遺伝子治療臨床研究実施計画書」の変更対比表（Ver2.9 から Ver.3.0 への改定 / 2017 年 1 月 13 日）

該当箇所	修正前	修正後	変更理由
1 頁 2.2.1 臨床研究分 担医師	(略) 下村 光洋 佐賀大学医学部附属病院 循環器内科 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 樋渡 敦 佐賀大学医学部附属病院 循環器内科 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	(略) 下村 光洋 佐賀大学医学部附属病院 循環器内科 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 樋渡 敦 佐賀大学医学部附属病院 循環器内科 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 井上 洋平 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 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	人事異動のため

以上

慢性動脈閉塞症（閉塞性動脈硬化症及びびュルガー病）を対象とした AMG0001 の筋肉内投与による遺伝子治療

「遺伝子治療臨床研究実施計画書」の変更対比表（Ver.2.9 から Ver.3.0 への改定 / 2016 年 11 月 22 日）

該当箇所	修正前	修正後	変更理由
48 頁 11.7.2.3 AMG0001 (製剤) の使用期限及 び保存条件	AMG0001 (製剤) は、-20 °C の保存条件で 6 年間安定であり、室温 (25 °C、遮光) で 48 時間安定である。[101]	AMG0001 (製剤) は、-20 °C の保存条件で 7 年間安定であり、室温 (25 °C、遮光) で 48 時間安定である。[101,102]	安定性試験の成績から、製造日より 7 年後までの安定性が確認されたことに伴う記載整備のため
98 頁 17 参考文献等	(略) 101. 「治験薬品質情報 2015 年 5 月 22 日付け」(アンジェス社、社内資料)	(略) 101. 「治験薬品質情報 2015 年 5 月 22 日付け」(アンジェス社、社内資料) 102. 「治験薬品質情報 2016 年 9 月 29 日付け」(アンジェス社、社内資料)	製剤の安定性試験データの追加に伴う記載整備のため (AMG0001 試験物概要書の改定に伴う変更)

以上

遺 伝 子 治 療 等 臨 床 研 究 重 大 事 態 等 報 告 書

平成 29 年 5 月 24 日

厚生労働大臣 殿

研 究 機 関	所 在 地	千葉市中央区亥鼻1-8-1 (郵便番号260-8677)
	名 称	千葉大学医学部附属病院 (電話番号 043-222-7171) (FAX番号 043-224-2687)
	代 表 者 役職名・氏名	千葉大学医学部附属病院長 山本 修一 (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
切除不能悪性胸膜中皮腫を対象としたNK4遺伝子発現型アデノウイルスペクターによる臨床研究	千葉大学大学院医学研究院 呼吸器内科学・教授 巽 浩一郎

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23年10月27日 一部修正 平成28年8月15日
-------	--------------------------------

1. 基本情報

研究の名称	切除不能悪性胸膜中皮腫を対象としたNK4遺伝子発現型アデノウイルスベクターによる臨床研究
研究実施期間	平成25年8月22日から平成30年8月21日まで
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	千葉県千葉市中央区亥鼻1-8-1 (郵便番号260-8670)	
	所属機関・部局・職	千葉大学大学院医学研究院・呼吸器内科学・教授	
	氏名	巽 浩一郎  (印)	
研究機関	所在地	千葉県千葉市中央区亥鼻1-8-1 (郵便番号260-8677)	
	名称	千葉大学医学部附属病院	
	連絡先	千葉県千葉市中央区亥鼻1-8-1 (郵便番号260-8670) 千葉大学大学院医学研究院・呼吸器内科学 (電話番号043-222-7171 内線5471)	
研究責任者以外の研究者	氏名	所属機関・部局・職	
	廣島 健三	東京女子医科大学大学院医学研究院・診断病理学・教授	病理学的診断、治療効果判定
	多田 裕司	千葉大学大学院医学研究院・呼吸器内科学・講師	患者の選定、患者への説明及び同意の取得、臨床研究の実施
	由佐 俊和	千葉労災病院・副院長・アスベスト疾患センター長	患者の選定、治療効果判定
	瀧口 裕一	千葉大学大学院医学研究院・先端化学療法学・教授	患者の選定、患者への説明及び同意の取得、臨床研究の実施
	北村 淳史	聖路加国際病院・呼吸器内科・医師	患者の選定、治療効果判定
	北園 美弥子	多摩総合医療センター・呼吸器内科・医師	患者の選定、治療効果判定
	北園 聡	がん研有明病院・呼吸器センター・副院長	患者の選定、治療効果判定
	岩澤 俊一郎	千葉大学医学部附属病院 腫瘍内科 講師	患者の選定、治療効果判定
	芦沼 宏典	千葉県がんセンター・呼吸器内科・医師	患者の選定、治療効果判定
	田川 雅敏	千葉県がんセンター・がん治療開発グループ・部長、千葉大学大学院医学研究院・分子腫瘍生物学・客員教授	生物学的反応の検討、治療効果判定
	新行内 雅斗	千葉県がんセンター・呼吸器内科・部長	患者の選定、治療効果判定

島田 英昭	東邦大学大森病院・一般消化器外科・教授、 千葉大学医学部附属病院・疾患プロテオミクス研究部門・客員教授	生物学的反応の検討、治療効果判定
松下 一之	千葉大学大学院医学研究院・分子病態解析学・准教授	ベクターの作製・保存・調製、生物学的反応の検討、治療効果判定
白川 利朗	神戸大学大学院・先端医療学分野・教授	ベクターの作製・保存
鈴木 貴明	千葉大学医学部附属病院・薬剤部・副部長	ベクターの保存・調製
今井 千晶	千葉大学医学部附属病院・薬剤部・薬剤師	ベクターの保存・調製
松本 邦夫	金沢大学がん研究所・腫瘍動態制御研究分野・教授	生物学的反応の検討

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	(郵便番号)
	所属機関・部局・職	
	氏 名	
研究機関	所 在 地	(郵便番号)
	名 称	
	連 絡 先	(電話番号)

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	(郵便番号)
	所属機関・部局・職	
	氏 名	
研究機関①	所 在 地	(郵便番号)
	名 称	
	連 絡 先	(電話番号)

5. 倫理審査委員会の見解

倫理審査委員会の意見	本症例は高用量のアデノウイルスベクターを投与した4例目の症例である。NK4遺伝子発現型アデノウイルスベクター投与後、ウイルスの排泄は検出されず、また研究期間中に特段の有害事象はなかった。今回の死亡については、遺伝子治療との直接の因果関係は認められず、原疾患の進行によるものと判断される。今後とも十分なフォローアップ体制を維持し、当該研究を進めることを各研究者に要望する。	
	倫理審査委員会の長の職名	氏 名
	千葉大学医学部附属病院 遺伝子治療等臨床研究審査委員会 委員長	桑原 聡 

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	HGF (hepatocyte growth factor) は癌-間質相互作用のメディエーター等として様々な癌の浸潤・転移に関わり、またVEGF (vascular endothelial growth factor)、bFGF (basic fibroblast growth factor) などとともに腫瘍血管新生因子として同定されている。NK4はHGFα鎖由来の分子で、HGFとその受容体であるc-Metとの結合を阻害する。その結果NK4はHGF/c-Metのシグナル伝達を阻害し、当該分子の機能を阻害する。さらにNK4はVEGF, bFGFによる血管新生作用も阻害することが知られている。本研究は、HGF/c-Metのシグナル伝達や血管新生がその進展に関与している悪性胸膜中皮腫に対して、NK4遺伝子を発現するアデノウイルスベクター (Ad5CMV-NK4) を使用し、当該疾患に対する当該遺伝子治療の安全性及び有用性を検討することを目標としている。すなわち本臨床研究は、切除不能で化学療法無効あるいは化学療法拒否の悪性胸膜中皮腫症例に対する、Ad5CMV-NK4胸腔内投与の臨床研究であり、当該遺伝子治療の安全性を検討し、さらに局所の抗腫瘍効果を検討することにある。また、癌に伴う病的状態に対してQOL (Quality of Life) の評価、疼痛の評価、Performance Statusの評価をおこない、その改善効果も評価する。さらに、治療群の病理標本及び試料が採取可能であれば、病理組織学的及び分子生物学的解析を行う。	
対象疾患及びその選定理由	悪性胸膜中皮腫は体腔内面を広く覆う漿膜に発生する腫瘍で、胸膜、腹膜、心膜や稀に精巣鞘膜からも発生する。疫学的研究から悪性胸膜中皮腫はアスベスト曝露が主因であり、曝露から平均38年にわたる長期の潜伏期間を経て発症する。多くの場合患者は高齢者であり呼吸機能が低下している例も多い。また典型的な症状を欠くこともあって、早期発見が困難な疾患である。過去のアスベスト使用量と悪性胸膜中皮腫の潜伏期を考慮すると、米国では患者発生のピークを過ぎたと推測されるが、欧州諸国、豪州、及び日本では、今後も症例数の増加が継続することが考えられ、欧州と日本では2025年頃をピークに累計死亡者数がそれぞれ、25万人及び10万人と予測されている (New Engl J. Med., 353: 1591-1603, 2005)。さらにアスベストが現在も使用され、しかもその使用量が増加している経済新興国 (中国、インドなど) では今後とも患者数が増加する事が予想されている。このように悪性胸膜中皮腫は今後、重要性を増す疾患でありながら、アスベスト曝露後の悪性胸膜中皮腫発症の予防法が知られておらず、簡便かつ有用な診断法に乏しく早期発見が困難であり、さらに本疾患は有効な治療法が確立されておらず、現実の臨床症例の多くは進行例であり治療の選択肢が非常に限られている。 悪性胸膜中皮腫は、びまん性に胸腔内に進展するため、外科的切除や放射線療法にはおのずと限界がある。手術は腫瘍の進展が一側の胸腔内に留まりリンパ節転移、遠隔転移を有さない早期症例が適応とされるが、切除境界が決定し難く胸膜肺全摘術という侵襲の強い術式となり、このため術後の呼吸不全などが起こりやすく患者のQOLが著しく低下する。また、術後の局所再発も高頻度で外科療法のみでの根治性を期待することは困難である。放射線治療に関しても、悪性胸膜中皮腫自体が放射線抵抗性であり、腫瘍の進展形式から照射野が広範になるため、呼吸機能の低下を伴う上に、放射線性肺炎や心膜炎なども危惧される。したがって放射線治療は術後療法又は疼痛緩和等の目的で施行されるにすぎない。以上のように上記の治療法には限界があることから、大半の症例では化学療法が施行されている。これまでもアンスラサイクリン系を初め多くの薬剤が検討されてきたが、単剤で10%以上の奏効率を示すものは数少なく、比較的有効とされた薬剤も少数例での第II相臨床試験であるために、エビデンスレベルは必ずしも高くない。しかし、その中であってシスプラチン+ペメトレキセド併用とシスプラチン単剤の第III相比較試験の結果、併用群が単剤使用群に比べて、奏効率、無増悪期間中央値、生存期間中間値とも優れており (H3EMCJMCH 試験, J. Clin. Oncol., 21: 2636-2644, 2003)、シスプラチン+ペメトレキセドが化学療法における第一選択薬剤となっている。 現在、この両剤を用いた化学療法に放射線、手術を含めた multimodality treatment	

	の有効性が検討されているが、それ以外の治療法の開発も当該疾患の治療選択肢を広げることに大いに貢献できるはずである。悪性胸膜中皮腫は幸いにも遠隔転移が少なく、胸腔内に浸潤をきたすために、本研究で使用するウイルスベクターによる遺伝子治療の利点を生かしやすい。すなわち胸腔内投与したウイルスベクター製剤は、拡散せずに閉鎖空間である胸腔内に留まり、その結果腫瘍との接触時間が増加し遺伝子導入効率が上昇する。しかも胸腔内は陰圧のためウイルスベクターは胸腔内全域に行き渡り、播種病変に対してもじゅうぶんに接触が可能である。またウイルスベクターに対する抗体産生は通常の投与経路と比較しても大差なく (Hum. Gene Ther., 9:2121-2166, 1998, Mol. Ther., 18:852-860, 2010)、さらに胸腔内投与ではアデノウイルスベクターの特性である肝への過剰な集積が起こりにくく、肝障害が少ないと想定される。また、悪性胸膜中皮腫の進展には血管新生が深く関与しており、この阻害が当該疾患に対して抗腫瘍効果を発揮できると想定している。
実 施 方 法	選択基準に合致し、除外基準に合致した被験者を除外して選定する。被験者数は、有害事象の有無によって異なるが、低用量 (1×10^{10} vp)、中用量 (1×10^{11} vp)、高用量 (1×10^{12} vp) の3群を設定し、目標症例数はそれぞれ、低用量群 (1×10^{10} vp) : 3症例、中用量群 (1×10^{11} vp) : 3症例、高用量群 (1×10^{12} vp) : 3症例である。基本的には合計9例で投与量増量試験を行うが、重篤な有害事象によっては各症例6例とし、最大で18例となる。
重 大 事 態 等 の 発 生 時 期	平成29年 4月 26日
重 大 事 態 等 の 内 容 及 び そ の 原 因	内容：被験者の死亡 原因：原疾患である悪性中皮腫の増悪 1. 遺伝子治療実施前の経過 男性 年齢：60歳 既往歴：大腿ヘルニア、大腸ポリープ 喫煙歴：10本/日 (20～59歳) 職歴：販売業のち清掃業 石綿暴露歴なし 主訴：胸部痛 現病歴：平成27年9月に胸部鈍痛で近医を受診し胸膜炎と診断されたが自然軽快した。平成28年1月に同症状が再度出現し胸部CTで左胸水を指摘された。胸水穿刺によるcell blockで悪性所見だったが、肺癌と中皮腫の鑑別が困難で、胸膜生検目的で同年2月に千葉大附属病院へ紹介入院となる。胸腔鏡下胸膜生検により上皮型悪性胸膜中皮腫の病理診断。左鎖骨下、左胸骨下リンパ節、横隔膜にも転移病巣があり、T4N2M1で病期はstage IV。平成28年3月よりCDDPとPemetrexedによる併用化学療法を開始。4コースでPRが得られるも全身倦怠感が強く、化学療法中止。平成28年8月のCTでPDを確認し倦怠感も改善したため、CDDP+Pemetrexedを2コース追加した。しかし同年9月のCTでは治療効果を認めず、本臨床研究の参加を希望された。 臨床研究前の検討：Performance status: 1。血液検査、心電図：特記すべきことなし。 感染症：HBS抗原、HCV抗体、HIV抗体1,2、HTLV抗体 すべて陰性 腫瘍マーカー：Cyfra3.6 (2.5で軽度上昇) 他の肺がん腫瘍マーカーCEA, ProGRPは陰性、免疫染色：carletinin(+), D2-40(+), cytokeratin 5/6(+), WT1 (+), CEA(-), claudin(-), desmin(-)。胸水ヒアルロン酸：204,000 ng/ml 胸部CT：左前胸部に胸壁まで及ぶ腫瘍と側胸部に胸膜肥大+中等量の胸水。その他、間質性肺炎や気腫肺等の異常所見なし。画像検査では上記以外に遠隔転移を示唆する所見なし。 2. 遺伝子治療実施後の経過 平成28年10月24日千葉大学医学部附属病院 感染症陰圧室に入院した。平成28年10月26日に左胸水排液後、Ad5CMV-NK4 1×10^{12} virus particles を生理食塩水に溶解して経

	胸壁で胸腔内に投与。薬剤投与前後でバイタルサイン等に異常なし。投与日に38度台の発熱があり（grade 1）2日間継続したが、その後は速やかに解熱。血液検査では肝・腎機能を始め特に異常はなく、もともと軽度陽性であったCRPもそれ以上に上昇することはなかった。胸部X線では胸水の軽度増加があるようにも見えたが、その後の経過から薬剤注入分の増加と判断した。定期チェックで血液毒性、非血液毒性ともなし。肝機能障害、間質性肺炎、心電図異常、疼痛の増強、いずれもなし。アデノウイルスベクター排泄に関して投与当日（10月26日）の血液で陽性となるも、その後の検体（血液、唾液、尿）は複数回検討するも陰性であることを確認し陰圧室による隔離を解除。平成28年11月2日に千葉大学医学部附属病院を退院。 退院後は千葉大学医学部附属病院を定期受診し、特に重大な有害事象は出現しなかったが、投与後28日目のCT所見ではPDの判断であった。その後、ご本人の希望もあり、レジメンを変更して化学療法を継続した。平成29年1月17日から2次治療としてvinorelbine単剤で開始。しかし1コース終了後の胸部単純X線で明らかな病勢進行を認め中止しレジメンを変更。同年2月23日から3次治療にてgemcitabine単剤で開始した。しかしやはり1コース終了時で明らかな病態悪化を認めた。ご本人と相談してさらなる積極的治療を中止し、緩和医療へ移行する方針となる。同年3月27日、千葉市内の緩和専門医療施設へ転院となり、腹腔への腫瘍進展による腹部症状が主体となっていた。平成29年4月21日頃から意識レベル低下し、4月26日午前7時45分ご逝去された。 3. 重大事態と本臨床研究との関連性 アデノウイルス投与による有害事象はいずれも軽微で短時間に回復しており、その後も遺伝子治療に起因する所見はなく、ウイルス投与後6か月後に死亡となった。病状も悪性上皮腫の自然経過から矛盾はないと思われ、当該被験者の死亡と本臨床研究との因果関係は関連性なしと判断される。なお労働健康福祉機構が出しているデータによれば、対処療法のための生存期間の中央値は5.7ヶ月（95%信頼区間0.8-10.6）となっている。
その後の対応状況	本症例はアデノウイルス投与による有害事象は軽微であり、原病の進行により死亡されたと判断できるため、当該臨床研究のフォローアップに関して、特段の対応は不要と考える。

備考
(共同研究機関の実施
状況等)

(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。

遺 伝 子 治 療 等 臨 床 研 究 重 大 事 態 等 報 告 書

平成 29 年 5 月 10 日

厚生労働大臣 殿

研 究 機 関	所 在 地	岡山県岡山市北区鹿田町 2 丁目 5 番 1 号 (郵便番号 700-8558)
	名 称	岡山大学病院 (電話番号 086-223-7151) (FAX番号 086-235-7636)
	代 表 者 役職名・氏名	岡山大学病院長 金澤 右 (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
頭頸部・胸部悪性腫瘍に対する腫瘍選択的融解ウイルス Telomelysinを用いた放射線併用ウイルス療法の臨床研究	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 消化器外科学・准教授・白川 靖博

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 3月 29日
-----------	--------------

1. 基本情報

研 究 の 名 称	頭頸部・胸部悪性腫瘍に対する腫瘍選択的融解ウイルスTelomelysinを用いた放射線併用ウイルス療法の臨床研究	
研 究 実 施 期 間	平成 24 年 8 月 23 日から	平成 30 年 8 月 22 日まで
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	岡山市北区鹿田町2-5-1 (郵便番号 700-8558)	
	所属機関・部局・職	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科・消化器外科学・准教授	
研究機関	氏 名	白川 靖博 	
	所 在 地	岡山市北区鹿田町2-5-1 (郵便番号 700-8558)	
研究機関	名 称	岡山大学病院	
	連 絡 先	岡山市北区鹿田町2-5-1 (電話番号 086-235-7257) 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科・消化器外科学	
研究責任者以外の研究者	氏 名	所 属 機 関 ・ 部 局 ・ 職	役 割
	藤原 俊義	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科・消化器外科学・教授	遺伝子治療臨床研究実施の総合判断及び研究全体の監督の支援
	那須 保友	岡山大学病院・泌尿器科・科長	遺伝子治療臨床研究実施の総合判断及び研究全体の監督
	金澤 右	岡山大学病院・放射線科・科長	放射線治療の施行、画像診断、臨床観察、効果判定
	佐々木 朗	岡山大学病院・口腔外科・科長	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
	岡田 裕之	岡山大学病院・消化器内科・科長	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
	香川 俊輔	岡山大学病院・低侵襲治療センター・准教授	患者の選定、患者への説明及び同意の取得、ウイルスの投与、臨床観察、効果判定
	田邊 俊介	岡山大学病院・消化管外科・助教	ウイルスの投与、臨床観察、効果判定
	田澤 大	岡山大学病院・新医療研究開発センター・准教授	ウイルスの管理・調製、ウイルスの投与、臨床観察、効果判定、標本の管理・処理、分子生物学的解析
	野間 和広	岡山大学病院・卒研センター・助教	ウイルスの投与、臨床観察、効果判定

	浦田 泰生	オンコリスバイオファーマ（株）・代表取締役社長	判定、標本の管理・処理 ウイルスの提供、輸入手続、受け入れ試験の実施
--	-------	-------------------------	---------------------------------------

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	(郵便番号)
	所属機関・部局・職	
	氏 名	
研究機関	所 在 地	(郵便番号)
	名 称	
	連 絡 先	(電話番号)

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	(郵便番号)
	所属機関・部局・職	
	氏 名	
研究機関①	所 在 地	(郵便番号)
	名 称	
	連 絡 先	(電話番号)

研究責任者②	所属部局の所在地	(郵便番号)
	所属機関・部局・職	
	氏 名	
研究機関②	所 在 地	(郵便番号)
	名 称	
	連 絡 先	(電話番号)

研究責任者③	所属部局の所在地	(郵便番号)
	所属機関・部局・職	
	氏 名	
研	所 在 地	

究 機 関 ③			(郵便番号)
	名	称	
	連	絡	先

5. 倫理審査委員会の見解

倫 理 審 査 委 員 会 の 見 意	はじめに、遺伝子治療審査専門委員会安全・効果評価・適応判定部会にて検討した後に、遺伝子治療等臨床研究審査専門委員会を開催し、委員全員より、Telomelysinとの直接の因果関係は考えにくく、食事摂取に介助が必要な程度のパーキンソン病があったので、パーキンソン病の悪化による呼吸停止の可能性が高く、ウイルス治療によらない死亡と判断された。 本件については、最終的に患者死亡という転帰であったが、この結果を真摯に受け止め、これからも研究を進めるにあたって研究責任者・研究分担者は実施計画書を遵守し進めて行くことを確認した。	
	倫 理 審 査 委 員 会 の 長 の 職 名	氏 名
	岡山大学病院 遺伝子治療臨床研究 審査委員会委員長	伊達 勲 

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	Telomelysin (OBP-301) は、ヒトアデノウイルス5型を基本骨格とし、テロメラーゼ活性依存性に癌細胞で増殖して細胞死を誘導する腫瘍選択的融解ウイルス (Oncolytic Virus) である。80-85%以上のヒト悪性腫瘍でテロメラーゼ活性の上昇が認められるため、Telomelysin は多くの癌細胞で増殖し、極めて広範な抗腫瘍活性を有する。一方、一般的にテロメラーゼ活性の低い正常組織ではその増殖が抑えられ、細胞死は誘導されず、安全性が確保される。また、前臨床研究により、Telomelysin の腫瘍内投与と局所放射線治療の明らかな併用効果が確認されている。 本研究では、頭頸部・胸部悪性腫瘍（頭頸部癌、食道癌、肺癌）を対象に、Telomelysin を腫瘍内局所投与し、同時に局所放射線治療を行った場合の安全性の検討（最大耐量の推定）（主要エンドポイント）と評価可能症例における治療効果の観察（副次エンドポイント）を目的とする。Telomelysin は、岡山大学で開発された国産の抗がんウイルス製剤であり、岡山大学発バイオベンチャー オンコリスバイオファーマ（株）によって臨床開発が進められている。本臨床研究は、岡山大学病院とオンコリスバイオファーマ（株）の共同研究であり、現時点では製造販売承認を目的とした治験ではない。
対象疾患及びその選定理由	本研究は、外科的切除により根治不能な局所的に進行した頭頸部・胸部悪性腫瘍症例、あるいは外科的切除後に再発し、追加切除が困難と考えられる症例を対象とする。具体的には、遠隔転移を認めないが周辺リンパ節転移や隣接臓器への直接浸潤により治療切除が不可能な症例、また遠隔転移が認められても転移巣より原発巣の浸潤などの局所症状により生命予後が期待できない、あるいは著しく生活の質（QOL）を損なうような症例から選別される。疾患としては、頭頸部癌、食道癌、非小細胞肺癌を対象とする。
実施方法	まず、放射線照射量を一定として Telomelysin 投与量の段階的増量を行い、併用治療の質的・量的安全性を確認する。また、局所の治療効果の判定を行うとともに、奏効の持続期間、腫瘍進行までの期間、生存期間、癌に伴う病的状態の改善効果（quality of life ; QOL、嚥下機能、呼吸機能、疼痛軽減、Performance Status、など）について評価する。さらに、腫瘍退縮や転移抑制、生存期間の延長などを期待する際の根拠となる分子生物学的効果や病理組織学的変化について解析する。本臨床研究では、米国で行われた各種進行固形癌を対象とした Telomelysin の第Ⅰ相臨床試験のために、オンコリスバイオファーマ（株）が Introgen Therapeutics 社にて製造した Telomelysin の臨床ロットを輸入して使用する。
重大事態等の発生時期	平成29年3月15日
重大事態等の内容及びその原因	患者は、胸部食道扁平上皮癌の74歳の男性で、神経疾患（線状体黒質変性症によるパーキンソン病）のためPerformance Status (PS) は2程度で、手術療法および通常の放射線化学療法の適応は難しいと判断された。深達度はsm以深で内視鏡的切除（ESD）も難しく、当院では通常なら放射線治療と経口抗癌剤TS-1の併用が一般的だが、嚥下困難でTS-1の内服治療は困難であると思われる。パーキンソン病症状は認められたものの、PS2で適格基準を満たしており、本人および妻に十分な説明と意思確認を行ったところ、両者が強く希望されたため、本臨床研究への9例目（レベル2の2例目）の登録となった。平成28年8月4日、遺伝子治療臨床研究審査委員会 安全・効果評価・適応判定部会に申請し、平成28年8月17日に承認の後、平成28年8月26日（第1回）、9月12日（第2回）、9月26日（第3回）、レベル2の1×10¹¹ vp (virus

	particles)のTelomelysinの腫瘍内投与を行い、8月29日から10月14日まで60Gyの放射線治療を実施した。時に誤嚥によると思われる37.3度程度の微熱が散見されたが自然と解熱し、介助による経口摂取も良好な時期が続いた。3回目のウイルス投与翌日に38度を越える発熱がみられ、絶食として抗生剤投与を開始したが、薬疹にて抗生剤中止を余儀なくされた。その後、絶食にて誤嚥性肺炎は軽快し、一過性の発熱はみられるも落ち着いてきたため、10月14日に放射線治療終了後、10月17日に胃瘻造設を施行した。10月19日から栄養開始し、10月22日、リハビリ目的で近医に転院となった。 平成28年11月14日、治療後1ヶ月目の外来を受診された。微熱あるも炎症反応低下、内視鏡検査では治療部位で腫瘍は消失しており、生検でも悪性所見みられず、肉眼的完全寛解 (Complete Response; CR) と考えられた。その後、自宅退院し、平成28年12月28日からかかりつけ医の訪問診療を受けていたが、平成29年1月13日、治療後3ヶ月目の内視鏡検査にて、放射線照射野に入るがウイルス投与していない部位に新たな潰瘍性病変が出現し、生検にて扁平上皮癌が確認された。原発巣のあった部位は生検にて悪性所見はみられず、CRが維持されているものと思われた。新病変は食道内転移病変と推測されるも、神経疾患の悪化により積極的な治療を行うのは困難な状況であり、最終通院日の1月13日を評価最終日として経過観察していたところ、平成29年3月15日、家族から自宅にて永眠されたとの報告を受けた。後日の訪問診療医の報告では、特に肺炎などなく経過していたが、時々無呼吸、チェーンストークス呼吸を認めており、亡くなられた時は睡眠中に呼吸停止を来して永眠されたとのことであった。Telomelysin投与と因果関係のない神経疾患の悪化による他病死と推察する。自宅での死亡であり、剖検の申し出は困難であった。
その後の対応状況	Telomelysin投与と明らかな因果関係は認められないが、治療およびその後の経過についてまとめた重大事態等報告書を作成し、安全・効果評価・適応判定部会、遺伝子治療臨床研究審査委員会で承認の後、厚生労働大臣に報告する。

備考 (共同研究機関の実施状況等)	
------------------------------	--

(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。

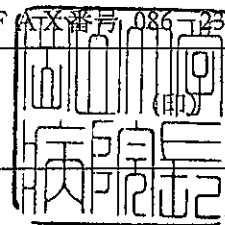
別紙様式第2

遺 伝 子 治 療 等 臨 床 研 究 計 画 変 更 申 請 書

平成 29 年 6 月 6 日

厚生労働大臣 殿

実 施 施 設	所 在 地	岡山県岡山市北区鹿田町 2 丁目 5 番 1 号 (郵便番号 700-8558)
	名 称	岡山大学病院 (電話番号 086-223-7151) (FAX 番号 086-223-7636)
	代 表 者 役職名・氏名	岡山大学病院長 金澤 右



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の変更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	総括責任者の所属・職・氏名
頭頸部・胸部悪性腫瘍に対する腫瘍選択的融解ウイルス Telomelysinを用いた放射線併用ウイルス療法の臨床研究	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 准教授・白川 靖博

別紙様式第2の別添

遺伝子治療臨床研究等研究変更概要書

申請年月日 平成29年 6月 6日

1. 基本情報

研究の名称	頭頸部・胸部悪性腫瘍に対する腫瘍選択的融解ウイルスTelomelysinを用いた放射線併用ウイルス療法の臨床研究	
研究実施期間	平成24年8月23日から	平成30年8月22日まで
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	岡山市北区鹿田町2-5-1 (郵便番号 700-8558)	
	所属機関・部局・職	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科・消化器外科学・准教授	
研究機関	氏名	白川 靖博 	
	所在地	岡山市北区鹿田町2-5-1 (郵便番号 700-8558)	
研究機関	名称	岡山大学病院	
	連絡先	岡山市北区鹿田町2-5-1 (電話番号 086-235-7257) 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科・消化器外科学	
研究責任者以外の研究者	氏名	所属機関・部局・職	役割
	藤原 俊義	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科・消化器外科学・教授	遺伝子治療臨床研究実施の総合判断及び研究全体の監督の支援
	那須 保友	岡山大学病院・泌尿器科・科長	遺伝子治療臨床研究実施の総合判断及び研究全体の監督
	金澤 右	岡山大学病院・放射線科・科長	放射線治療の施行、画像診断、臨床観察、効果判定
	佐々木 朗	岡山大学病院・口腔外科・科長	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
	岡田 裕之	岡山大学病院・消化器内科・科長	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
	香川 俊輔	岡山大学病院・低侵襲治療センター・准教授	患者の選定、患者への説明及び同意の取得、ウイルスの投与、臨床観察、効果判定
	田邊 俊介	岡山大学病院・消化管外科・助教	ウイルスの投与、臨床観察、効果判定
	田澤 大	岡山大学病院・新医療研究開発センター・准教授	ウイルスの管理・調製、ウイルスの投与、臨床観察、効果判定、標本管理・処理、分子生物学的解析
	野間 和広	岡山大学病院・卒研センター・助教	ウイルスの投与、臨床観察、効果判定、標本の管理・処理

	浦田 泰生	オンコリスバイオファーマ（株）・代表取締役社長	ウイルスの提供、輸入手続、受け入れ試験の実施
--	-------	-------------------------	------------------------

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	(郵便番号)
	所属機関・部局・職	
	氏 名	
研究機関	所 在 地	(郵便番号)
	名 称	
	連 絡 先	(電話番号)

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	(郵便番号)
	所属機関・部局・職	
	氏 名	
研究機関①	所 在 地	(郵便番号)
	名 称	
	連 絡 先	(電話番号)

研究責任者②	所属部局の所在地	(郵便番号)
	所属機関・部局・職	
	氏 名	
研究機関②	所 在 地	(郵便番号)
	名 称	
	連 絡 先	(電話番号)

研究責任者③	所属部局の所在地	(郵便番号)
	所属機関・部局・職	
	氏 名	
研究	所 在 地	(郵便番号)

機 関 ③	名 称	
	連 絡 先	(電話番号)

5. 倫理審査委員会の見解

倫 理 審 査 委 員 会 の 意 見	研究実施計画の変更について平成29年6月5日に遺伝子治療等臨床研究審査専門委員会で審議をおこなった。 遺伝子導入方法 (Telomelysinの投与方法) ・被験者の管理・臨床検査項目について、すでに開始されている企業治験との整合性が得られなくなったこと、検査方法に関してもより有益な方法が出てきており、被験者の隔離解除の安全性に関しては治験と同様としても問題はなく治験の承認レベルに準じた管理方法が可能であること、また、PMDAの指導により新たに糞便を採取し検査項目として追加することについて、承認した。	
	倫 理 審 査 委 員 会 の 長 の 職 名	氏 名
	岡山大学病院 遺伝子治療臨床研究 審査委員会委員長	尾崎 敏文 

6. 遺伝子治療臨床研究計画変更の概要

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	Telomelysin (OBP-301) は、ヒトアデノウイルス5型を基本骨格とし、テロメラーゼ活性依存性に癌細胞で増殖して細胞死を誘導する腫瘍選択的融解ウイルス (Oncolytic Virus) である。80-85%以上のヒト悪性腫瘍でテロメラーゼ活性の上昇が認められるため、Telomelysin は多くの癌細胞で増殖し、極めて広範な抗腫瘍活性を有する。一方、一般的にテロメラーゼ活性の低い正常組織ではその増殖が抑えられ、細胞死は誘導されず、安全性が確保される。また、前臨床研究により、Telomelysin の腫瘍内投与と局所放射線治療の明らかな併用効果が確認されている。 本研究では、頭頸部・胸部悪性腫瘍（頭頸部癌、食道癌、肺癌）を対象に、Telomelysin を腫瘍内局所投与し、同時に局所放射線治療を行った場合の安全性の検討（最大耐量の推定）（主要エンドポイント）と評価可能症例における治療効果の観察（副次エンドポイント）を目的とする。Telomelysin は、岡山大学で開発された国産の抗がんウイルス製剤であり、岡山大学発バイオベンチャー オンコリスバイオファーマ（株）によって臨床開発が進められている。本臨床研究は、岡山大学病院とオンコリスバイオファーマ（株）の共同研究であり、現時点では製造販売承認を目的とした治験ではない。	
対象疾患及びその選定理由	本研究は、外科的切除により根治不能な局所的に進行した頭頸部・胸部悪性腫瘍症例、あるいは外科的切除後に再発し、追加切除が困難と考えられる症例を対象とする。具体的には、遠隔転移を認めないが周辺リンパ節転移や隣接臓器への直接浸潤により治癒切除が不可能な症例、また遠隔転移が認められても転移巣より原発巣の浸潤などの局所症状により生命予後が期待できない、あるいは著しく生活の質（QOL）を損なうような症例から選別される。疾患としては、頭頸部癌、食道癌、非小細胞肺癌を対象とする。	
実施方法	まず、放射線照射量を一定として Telomelysin 投与量の段階的増量を行い、併用治療の質的・量的安全性を確認する。また、局所の治療効果の判定を行うとともに、奏効の持続期間、腫瘍進行までの期間、生存期間、癌に伴う病的状態の改善効果（quality of life ; QOL、嚥下機能、呼吸機能、疼痛軽減、Performance Status、など）について評価する。さらに、腫瘍退縮や転移抑制、生存期間の延長などを期待する際の根拠となる分子生物学的効果や病理組織学的変化について解析する。本臨床研究では、米国で行われた各種進行固形癌を対象とした Telomelysin の第Ⅰ相臨床試験のために、オンコリスバイオファーマ（株）が Introgen Therapeutics 社にて製造した Telomelysin の臨床ロットを輸入して使用する。	
変更時期	承認日	
変更内容 ※詳細は別紙「新旧対照表」を参照のこと。	研究計画書における該当箇所	変更の概要及びその理由
	1. 研究責任者以外の研究者／所属機関・部局・職 2. 「10.5.1. 対象群及び治療群の設定」	研究責任者以外の研究者の田澤大が、岡山大学病院新医療研究開発センターの助教から准教授に昇進したため記載を変更した。 レベル3は、食道癌症例を対象を限定する。 その理由は、平成29年3月13日に本研究と同じプロトコルで食道癌を対象にオンコリスバイオファーマ（株）から治験申請のために申請されていた Telomelysin の第一種使用規程が承認され、レベル3は企業治験と同じ食道癌を対象とした患者の個室管理に変更

		更するため、本研究での実施計画書の変更を申請する。
	3. 「10.5.2. 遺伝子導入方法 (Telomelysinの投与方法) ③被験者の管理」	当初、「レベル1、2では投与後48時間まで、レベル3では投与後喀痰中のウイルスDNAの陰性が確認されるまで個室に管理され厳重に観察される。レベル3での喀痰検査は投与後1日目に行い、ウイルスDNAが検出された場合はさらに48時間おきに再検査を行い、陰性を確認する。」としていた記述を、「投与後48時間まで個室に管理され厳重に観察される。」に変更する。また、 <管理の時間設定の根拠>での、「したがって、レベル1、2では投与後48時間以降は個室管理を解除しても差し支えない。また、レベル3では喀痰内のウイルスDNAが陰性であることを確認して個室管理を解除することとする。」の記述を、「したがって、投与後48時間以降は個室管理を解除しても差し支えない。」に変更する。 その理由は、以下の通りである。本実施計画書作成に際して、本学で1999年から実施した非小細胞肺癌に対する非増殖型アデノウイルスベクターを用いた遺伝子治療臨床研究を参照としたが、当時は喀痰中のウイルスDNAの検出を研究室内で簡便な定性的PCR解析を行って、ウイルスDNA陰性の結果で隔離解除を決定していた。しかし、本研究においては、国内企業によるウイルスDNAの定量的PCR解析を検討したが、検査のバリデーション段階で精度に問題があり、国内企業による検査を断念した。その後、オンコリスバイオファーマ（株）が台湾・韓国で進めている肝臓癌に対する第I相臨床試験において台湾でのウイルスDNAの定量的PCR解析の検査体制が整備されたため、レベル1、2の臨床検体サンプルを台湾に送り、台湾公的機関であるTesting Facility for Biological Safety (TFBS)/ Development Center for Biotechnology (DCB)にて検査方法のバリデーションを行った後に薬理動態解析を行った。その結果、レベル1、2では血液以外の体液中にはウイルスDNAは全く検出されなかった（添付資料1）。レベル3でも同施設での解析を予定しているが、個々の症例ごとに個室管理中にウイルスDNA検査を行って個室管理を解除することは、台湾での検査が迅速に対応できないことから困難である。また、米国の第I相臨床試験の結果から、レベル3で体液中にウイルスDNAが検出される可能性は低く、検出されたとしてもコピー数は極めて微量と推測される。さらに、平成29年3月14日、本研究と同じプロトコルで食道癌を対象にオンコリスバイオファーマ（株）から治験申請が成されているが、10e12 virus particle (vp)のウイルスを投与した患者の個室解除は喀痰中のウイルスDNA検査に関係なく投与後48時間までとなっている。本研究もレベル3 (10e12 vp) は企業治験と同じ食道癌に限定して治療を行うため、肺癌や頭頸部癌に比べて喀痰中にウイルスDNAが

	検出される可能性は低く、患者の個室解除を企業治験に従って変更することが望ましいと考える。以上より、本研究での実施計画書の変更を申請する。 4. 「10.5.4. 臨床検査項目及び観察項目 10.5.4.1. 治療開始前評価」 検体サンプルに糞便を追加する。 その理由は、平成29年3月13日に本研究と同じプロトコルで食道癌を対象にオンコリスバイオファーマ（株）から治験申請のために申請されていたTelomelysinの第一種使用規程が承認され、PMDAからの指示により糞便の採取が新たに追加されたため、本研究での実施計画書の変更を申請する。 5. 「10.5.4. 臨床検査項目及び観察項目 10.5.4.2. 治療中評価」 検体サンプルに糞便を追加する。 その理由は、平成29年3月13日に本研究と同じプロトコルで食道癌を対象にオンコリスバイオファーマ（株）から治験申請のために申請されていたTelomelysinの第一種使用規程が承認され、PMDAからの指示により糞便の採取が新たに追加されたため、本研究での実施計画書の変更を申請する。
今後の研究計画	本変更申請が承認されれば、岡山大学病院遺伝子治療等臨床研究審査委員会の審議・承認の後、レベル3の患者リクルート、適応判定、患者登録の後に臨床研究を推進していく予定である。
これまでの研究結果及び研究結果の公表状況	現在までに、レベル1（10e10 vp）で脱落症例1例を含む7例、レベル2（10e11 vp）で3例に治療を実施しており、有害事象に関しては一過性の発熱、食道炎、肺炎などが見られているが、Telomelysinと明らかな因果関係を有する重篤な副作用は認められなかった。全例でリンパ球減少がみられたが、いずれも無症候性であり、Dose-limiting Toxicity (DLT)とはならなかった。 当該研究の現時点での臨床効果は、レベル1では治療完遂した6例中4例で肉眼的に腫瘍は消失し、生検組織での病理学的完全奏効（complete response; CR）が確認された。長期的には、1例は転移再発により亡くなれたが、2例は再発のない他病死、1例は無再発生存中である。また、レベル2でも、3例で治療部位の組織学的CRが確認できている。標準的な手術や化学療法を行えない高齢や併存症を有する症例において、本治療は有用な生物学的治療となる可能性が示唆される。 本研究成果については、平成27年4月10日以降、定期的に報道機関等に情報発信し、同年4月19日に開催された第106回米国がん研究会議（AACR 2015）以降、第71回日本消化器外科学会総会、第75回日本癌学会学術総会、第54回日本癌治療学会学術集会などで発表した。
備考 （共同研究機関の実施状況等）	

（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。

資料 1

レベル 2(10e11 vp)の被験者 3 例での喀痰中ウイルス DNA 定量

Table 01. Results of Sputum Samples

#1 : 投与前、#2 : 1 回目投与後、#3 : 2 回目投与後、#4 : 3 回目投与後、#5 : 退院時

OBP-301-RT-008

	E1A (vp/mL)				IRES (vp/mL)			
	1 st	2 nd	3 rd	Average	1 st	2 nd	3 rd	Average
#1	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.
#2	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.
#3	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.
#4	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.
#5	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.

OBP-301-RT-009

	E1A (vp/mL)				IRES (vp/mL)			
	1 st	2 nd	3 rd	Average	1 st	2 nd	3 rd	Average
#1	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.
#2	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.
#3	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.
#4	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.
#5	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.

OBP-301-RT-010

	E1A (vp/mL)				IRES (vp/mL)			
	1 st	2 nd	3 rd	Average	1 st	2 nd	3 rd	Average
#1	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.
#2	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.
#3	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.
#4	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.
#5	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.

 2×10^3 vp/mL = 1 vp/reactionLOD: 300 vp/reaction (6×10^5 vp/mL)LLOQ: 1000 vp/reaction (2×10^6 vp/mL)

Undetect. = below LOD or undetermined

Undetect. = below LOD or undetermined

資料 2

レベル 2 (10e11 vp) の被験者 3 例での唾液ウイルス DNA 定量

Table 01. Results of Saliva Samples

#1 : 投与前、#2 : 1 回目投与後、#3 : 退院時

OBP-301-RT-008

	E1A (vp/mL)				IRES (vp/mL)			
	1 st	2 nd	3 rd	Average	1 st	2 nd	3 rd	Average
#1	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.
#2	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.
#3*	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.

*Since the sample was too sticky to be treated, a 5-fold dilution with PBS was used before extraction.

OBP-301-RT-009

	E1A (vp/mL)				IRES (vp/mL)			
	1 st	2 nd	3 rd	Average	1 st	2 nd	3 rd	Average
#1	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.
#2	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.
#3	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.

OBP-301-RT-010

	E1A (vp/mL)				IRES (vp/mL)			
	1 st	2 nd	3 rd	Average	1 st	2 nd	3 rd	Average
#1	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.
#2*	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.
#3	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.

*Since there was interference from this sample in 10-fold dilution before qPCR, 100-fold dilution was used in assay.

10³ vp/mL = 1 vp/reaction

LOD: 50 vp/reaction (5 × 10⁴ vp/mL)

LLOQ: 100 vp/reaction (10⁵ vp/mL)

Undetect. = under LOD or undetermined

資料 3

レベル 2 (10e11 vp) の被験者 3 例での尿中ウイルス DNA 定量

Table 01. Results of Urine Samples

#1 : 投与前、#4 : 1 回目投与後、#7 : 退院時

OBP-301-RT-008

	E1A (vp/mL)				IRES (vp/mL)			
	1 st	2 nd	3 rd	Average	1 st	2 nd	3 rd	Average
#1	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.
#4	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.
#7	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.

OBP-301-RT-009

	E1A (vp/mL)				IRES (vp/mL)			
	1 st	2 nd	3 rd	Average	1 st	2 nd	3 rd	Average
#1	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.
#4	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.
#7	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.

OBP-301-RT-010

	E1A (vp/mL)				IRES (vp/mL)			
	1 st	2 nd	3 rd	Average	1 st	2 nd	3 rd	Average
#1	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.
#4	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.
#7	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.

10³ vp/mL = 1 vp/reaction

LOD: 50 vp/reaction (5 × 10⁴ vp/mL)

LLOQ: 100 vp/reaction (10⁵ vp/mL)

Undetect. = below LOD or undetermined

資料 4-1

レベル 2 (10e11 vp) の被験者 #8 での血漿中ウイルス DNA 定量

Table 01. Results of Plasma Samples from OBP-301-RT-008

#1 : 投与前、#4 : 第 1 日目 1 回目投与後 30 分、#7 : 1 回目投与後 60 分、#10 : 1 回目投与後 90 分、
 #13 : 第 2 日目 1 回目投与後 24 時間、#16 : 第 4 日目、#19 : 第 11 日目、
 #22 : 第 18 日目 2 回目投与後 30 分、#25 : 2 回目投与後 60 分、#28 : 2 回目投与後 90 分、
 #31 : 第 19 日目、#34 : 第 32 日目、#37 : 退院時、#40 : 退院後 1 ヶ月目

	EIA (vp/mL)				IRES (vp/mL)			
	1 st	2 nd	3 rd	Average	1 st	2 nd	3 rd	Average
#1	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.
#4	2.641×10^5	2.293×10^5	1.570×10^5	2.168×10^5	2.473×10^5	3.092×10^5	2.070×10^5	2.545×10^5
#7	1.383×10^5	1.277×10^5	1.506×10^5	1.389×10^5	1.430×10^5	2.164×10^5	1.587×10^5	1.727×10^5
#10	1.473×10^5	9.270×10^4 (below LLOQ)	1.248×10^5	1.216×10^5	5.314×10^4 (below LLOQ)	8.654×10^4 (below LLOQ)	6.588×10^4 (below LLOQ)	6.852×10^4 (below LLOQ)
#13	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.
#16	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.
#19	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.
#22	1.388×10^5	1.408×10^5	8.684×10^4 (below LLOQ)	1.221×10^5	1.336×10^5	1.202×10^5	8.511×10^4 (below LLOQ)	1.130×10^5
#25	4.552×10^4 (below LLOQ)	4.858×10^4 (below LLOQ)	6.842×10^4 (below LLOQ)	5.417×10^4 (below LLOQ)	7.712×10^4 (below LLOQ)	5.676×10^4 (below LLOQ)	4.925×10^4 (below LLOQ)	6.105×10^4 (below LLOQ)
#28	4.263×10^4 (below LLOQ)	4.594×10^4 (below LLOQ)	3.154×10^4 (below LLOQ)	4.004×10^4 (below LLOQ)	4.211×10^4 (below LLOQ)	3.956×10^4 (below LLOQ)	4.720×10^4 (below LLOQ)	4.295×10^4 (below LLOQ)
#31	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.
#34	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.
#37	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.
#40	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.

10^3 vp/mL = 1 vp/reaction

LOD: 20 vp/reaction (2×10^4 vp/mL)

LLOQ: 100 vp/reaction (10^5 vp/mL)

Undetect. = below LOD or undetermined

資料 4-2

レベル 2(10e11 vp)の被験者#9での血漿中ウイルス DNA 定量

Table 01. Results of Plasma Samples from OBP-301-RT-009

#1 : 投与前、#4 : 第 1 日目 1 回目投与後 30 分、#7 : 1 回目投与後 60 分、#10 : 1 回目投与後 90 分、
 #13 : 第 2 日目 1 回目投与後 24 時間、#16 : 第 4 日目、#19 : 第 11 日目、
 #22 : 第 18 日目 2 回目投与後 30 分、#25 : 2 回目投与後 60 分、#28 : 2 回目投与後 90 分、
 #31 : 第 19 日目、#34 : 第 32 日目、#37 : 退院時、#40 : 退院後 1 ヶ月目

	EIA (vp/mL)				IRES (vp/mL)			
	1 st	2 nd	3 rd	Average	1 st	2 nd	3 rd	Average
#1	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.
#4	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.
#7	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.
#10	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.
#13	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.
#16	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.
#19	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.
#22	2.303 × 10 ⁴ (below LLOQ)	Undetect.	Undetect.	1 of 3 was over LOD	4.432 × 10 ⁴ (below LLOQ)	2.451 × 10 ⁴ (below LLOQ)	3.726 × 10 ⁴ (below LLOQ)	3.536 × 10 ⁴ (below LLOQ)
#25	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.
#28	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.
#31	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.
#34	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.
#37	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.
#40	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.

10³ vp/mL = 1 vp/reactionLOD: 20 vp/reaction (2 × 10⁴ vp/mL)LLOQ: 100 vp/reaction (10⁵ vp/mL)

Undetect. = below LOD or undetermined

資料 4-3

レベル 2 (10e11 vp) の被験者 #10 での血漿中ウイルス DNA 定量

Table 01. Results of Plasma Samples from OBP-301-RT-010

#1 : 投与前、#4 : 第 1 日目 1 回目投与後 30 分、#7 : 1 回目投与後 60 分、#10 : 1 回目投与後 90 分、
 #13 : 第 2 日目 1 回目投与後 24 時間、#16 : 第 4 日目、#19 : 第 11 日目、
 #22 : 第 18 日目 2 回目投与後 30 分、#25 : 2 回目投与後 60 分、#28 : 2 回目投与後 90 分、
 #31 : 第 19 日目、#34 : 第 32 日目、#37 : 退院時、#40 : 退院後 1 ヶ月目

	E1A (vp/mL)				IRES (vp/mL)			
	1 st	2 nd	3 rd	Average	1 st	2 nd	3 rd	Average
#1	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.
#4	9.074×10^4 (below LLOQ)	8.305×10^4 (below LLOQ)	7.997×10^4 (below LLOQ)	8.459×10^4 (below LLOQ)	1.107×10^5	1.175×10^5	1.400×10^5	1.227×10^5
#7	2.193×10^4 (below LLOQ)	3.565×10^4 (below LLOQ)	2.114×10^4 (below LLOQ)	2.624×10^4 (below LLOQ)	2.680×10^4 (below LLOQ)	Undetect.	Undetect.	1 of 3 was over LOD
#10	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.
#13	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.
#16	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.
#19	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.
#22	1.331×10^5	1.236×10^5	1.189×10^5	1.252×10^5	1.683×10^5	1.175×10^5	9.745×10^4 (below LLOQ)	1.277×10^5
#25	5.641×10^4 (below LLOQ)	3.762×10^4 (below LLOQ)	3.869×10^4 (below LLOQ)	4.424×10^4 (below LLOQ)	4.374×10^4 (below LLOQ)	4.348×10^4 (below LLOQ)	2.033×10^4 (below LLOQ)	3.585×10^4 (below LLOQ)
#28	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.
#31	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.
#34	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.
#37	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.
#40	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.	Undetect.

10³ vp/mL = 1 vp/reactionLOD: 20 vp/reaction (2×10^4 vp/mL)LLOQ: 100 vp/reaction (10^5 vp/mL)

Undetect. = below LOD or undetermined

新旧対照表

実施計画書における事項	変更前	変更後	変更理由
研究責任者以外の研究者／ 所属機関・部局・職	田澤 大 岡山大学病院・新医療研究開発センタ ー・助教	田澤 大 岡山大学病院・新医療研究開発センタ ー・准教授	・昇任に伴う変更。
10.5.1. 対象群及び治療群の 設定	Telomelysinの局所投与による副作用の 評価、治療効果、及びTelomelysinの最 大耐量の決定のために1群3レベルを以 下に示すごとく設定する。	以下の部分を追加した文章に変更。 「Telomelysinの局所投与による副作用 の評価、治療効果、及びTelomelysinの 最大耐量の決定のために1群3レベルを 以下に示すごとく設定する。ただし、 レベル3については食道癌症例に対象 を限定する。」	本研究と同じプロトコルで食道癌を対象にオンコリ スバイオファーマ(株)から治験申請のために申請さ れていたTelomelysinの第一種使用規程が承認さ れ、レベル3は企業治験と同じ食道癌を対象とした 患者の個室管理に変更するため、本研究での実施 計画書の変更を申請する。
10.5.2. 遺伝子導入方法 (Telomelysinの投与方法) ③被験者の管理	③被験者の管理 レベル1、2では投与後48時間まで、レ ベル3では投与後喀痰中のウイルスDNA の陰性が確認されるまで個室に管 理され厳重に観察される。レベル3での 喀痰検査は投与後1日に行い、ウイル スDNAが検出された場合はさらに48時 間おきに再検査を行い、陰性を確認す る。	以下の部分を削除・追加した文章に変 更。 「③被験者の管理 レベル1、2では投与後48時間まで、レベ ル3では投与後喀痰中のウイルスDNA の陰性が確認されるまで個室に管理さ れ厳重に観察される。レベル3での喀痰 検査は投与後1日に行い、ウイルス DNAが検出された場合はさらに48時間 おきに再検査を行い、陰性を確認する。 また、投与部位の炎症等で治癒が遅れ る等、医師により個室管理期間の延長 が必要と判断された場合には期間を延 長する。なお、検査等の理由で被験者が 一時的に個室から外の開放系区域に出 る場合には、採血や排せつ等を最小限 に留め、マスク及びガウン着用によるウ イルス漏出予防措置を義務付ける。」	・本実施計画書作成に際して、本学で1999年から実 施した非小細胞肺癌に対する非増殖型アデノウイ ルスベクターを用いた遺伝子治療臨床研究を参照と したが、当時は喀痰中のウイルスDNAの検出を研 究室内で簡便な定性的PCR解析を行って、ウイル スDNA陰性の結果で隔離解除を決定していた。し かし、本研究においては、国内企業によるウイルス DNAの定量的PCR解析を検討したが、検査のバリ デーション段階で精度に問題があり、国内企業によ る検査を断念した。その後、オンコリスバイオファ ーマ(株)が台湾・韓国で進めている肝臓癌に対する第 I相臨床試験において台湾でのウイルスDNAの定 量的PCR解析の検査体制が整備されたため、台湾公 ル1、2の臨床検体サンプルを台湾に送り、台湾公 的機関である Testing Facility for Biological Safety (TFBS)/Development Center for Biotechnology (DCB)にて検査方法のバリデーションを行った後に 薬理動態解析を行った。その結果、レベル1、2では 血液以外の体液中にはウイルスDNAは全く検出さ

10.5.2. 遺伝子導入方法 (Telomelysinの投与方法) ③被験者の管理 ＜管理の時間設定の根拠＞	＜管理の時間設定の根拠＞ 実際に、米国でのTelomelysinの臨床試験における生体内動態データでは、レベル1、2では体液中のウイルスDNAは検出されていない。レベル3では10例中2例において喀痰のみで検出されているが、1例は投与翌日、1例は投与後7日目であり、いずれもウイルスコピー数は極めて微量であった。したがって、レベル1、2では投与後48時間以降は個室管理を解除しても差し支えない。また、レベル3では喀痰内のウイルスDNAが陰性であることとを確認して個室管理を解除することとする。	以下部分を削除した文章に変更。 「実際に、米国でのTelomelysinの臨床試験における生体内動態データでは、レベル1、2では体液中のウイルスDNAは検出されていない。レベル3では10例中2例において喀痰のみで検出されているが、1例は投与翌日、1例は投与後7日目であり、いずれもウイルスコピー数は極めて微量であった。したがって、レベル1、2では投与後48時間以降は個室管理を解除しても差し支えない。また、レベル3では喀痰内のウイルスDNAが陰性であることとを確認して個室管理を解除することとする。」	れなかった(添付資料1)。レベル3でも同施設での解析を予定しているが、個々の症例ごとに個室管理中にウイルスDNA検査を行って個室管理を解除することは、台湾での検査が迅速に対応できないことから困難である。また、米国の第1相臨床試験の結果から、レベル3で体液中にウイルスDNAが検出される可能性は低く、検出されたとしてもコピー数は極めて微量と推測される。さらに、平成29年3月14日、本研究と同じプロトコルで食道癌を対象にオシロリクスバイオファーマ(株)から治験申請が成されているが、10e12 virus particle (vp)のウイルスを投与した患者の個室解除は喀痰中のウイルスDNA検査に關係なく投与後48時間までとなっている。本研究もレベル3(10e12 vp)は企業治験と同じ食道癌に限定して治療を行うため、肺癌や頭頸部癌に比べて喀痰中にウイルスDNAが検出される可能性は低く、患者の個室解除を企業治験に従って変更すること望ましいと考える。以上より、本研究での実施計画書の変更を申請する。
10.5.4.1. 治療開始前評価	6) 唾液、喀痰、血液、尿を採取し、DNAサンプリングよりTelomelysinを特異的に検出するEIAあるいはIRES配列に対するプライマーを用いて定量的PCRを行う。	以下の部分を追加した文章に変更。 「6) 唾液、喀痰、血液、尿、糞便を採取し、DNAサンプリングよりTelomelysinを特異的に検出するEIAあるいはIRES配列に対するプライマーを用いて定量的PCRを行う。」	本研究と同じプロトコルで食道癌を対象にオシロリクスバイオファーマ(株)から治験申請のために申請されていたTelomelysinの第一種使用規程が承認され、PMDAからの指示により糞便の採取が新たに追加されたため、本研究での実施計画書の変更を申請する。
10.5.4.2. 治療中評価	4) 定期的に唾液、喀痰、血液、尿を採取し、DNAサンプリングよりTelomelysinを特異的に検出するEIAあるいはIRES配列に対するプライマーを用いて定量的PCRを行う。	以下の部分を追加した文章に変更。 「4) 定期的に唾液、喀痰、血液、尿、糞便を採取し、DNAサンプリングよりTelomelysinを特異的に検出するEIAあるいはIRES配列に対するプライマーを用いて定量的PCRを行う。」	本研究と同じプロトコルで食道癌を対象にオシロリクスバイオファーマ(株)から治験申請のために申請されていたTelomelysinの第一種使用規程が承認され、PMDAからの指示により糞便の採取が新たに追加されたため、本研究での実施計画書の変更を申請する。