

遺伝子治療等臨床研究に関する実施施設からの報告について

【大阪大学医学部附属病院】

【神戸大学医学部附属病院】

【佐賀大学医学部附属病院】

【愛媛大学医学部附属病院】

【徳島大学医学部附属病院】

【新潟大学医歯学総合病院】

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（大阪大学医学部附属病院） . . . P. 1
- 臨床研究計画変更報告書（神戸大学医学部附属病院） . . . P. 17
- 臨床研究計画変更報告書（佐賀大学医学部附属病院） . . . P. 33
- 臨床研究計画変更報告書（愛媛大学医学部附属病院） . . . P. 49
- 臨床研究計画変更報告書（徳島大学医学部附属病院） . . . P. 66
- 臨床研究計画変更報告書（新潟大学医歯学総合病院） . . . P. 86

【千葉大学医学部附属病院】

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. 103

遺 伝 子 治 療 等 臨 床 研 究 計 画 変 更 報 告 書

平成28年7月8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	平成28年7月8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	
	氏名	楽木 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）	
研究責任者以外の研究者	氏名	所属機関・部局・職	役割
	杉本 研	大阪大学医学部附属病院・ 老年・高血圧内科・講師	患者の選定、患者への説明及び 同意の取得、臨床観察、効果判定
	山本 浩一	大阪大学医学部附属病院・ 老年・高血圧内科・講師	患者の選定、患者への説明及び 同意の取得、臨床観察、効果判定
	竹屋 泰	大阪大学医学部附属病院・ 老年・高血圧内科・助教	患者の選定、患者への説明及び 同意の取得、臨床観察、効果判定
	鷹見 洋一	大阪大学医学部附属病院・ 老年・高血圧内科・助教	患者の選定、患者への説明及び 同意の取得、臨床観察、効果判定
	伊東 範尚	大阪大学医学部附属病院・ 老年・高血圧内科・助教	患者の選定、患者への説明及び 同意の取得、臨床観察、効果判定
	武田 昌生	大阪大学医学部附属病院・ 老年・高血圧内科・医員	患者の選定、患者への説明及び 同意の取得、臨床観察、効果判定
	濱野 剛	大阪大学医学部附属病院・ 老年・高血圧内科・医員	患者の選定、患者への説明及び 同意の取得、臨床観察、効果判定
	永澤 元規	大阪大学医学部附属病院・ 老年・高血圧内科・医員	患者の選定、患者への説明及び 同意の取得、臨床観察、効果判定
	野里 陽一	大阪大学医学部附属病院・ 老年・高血圧内科・医員	患者の選定、患者への説明及び 同意の取得、臨床観察、効果判定
	野里 聡子	大阪大学医学部附属病院・ 老年・高血圧内科・医員	患者の選定、患者への説明及び 同意の取得、臨床観察、効果判定
	吉田 翔太	大阪大学医学部附属病院・ 老年・高血圧内科・医員	患者の選定、患者への説明及び 同意の取得、臨床観察、効果判定

	平尾 聡美	大阪大学医学部附属病院・ 老年・高血圧内科・医員	患者の選定、患者への説明及び 同意の取得、臨床観察、効果判定
	中神 啓徳	大阪大学大学院医学系研究科・ 健康発達医学寄附講座・教授	多施設共同研究の事務局業務
	島村 宗尚	大阪大学大学院医学系研究科・ 健康発達医学寄附講座・准教授	多施設共同研究の事務局業務
	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
	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27年6月4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：2.3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
	2.4版	2015年8月27日	・ AMG0001試験物概要書の改定に伴う記載整備 ・ 潰瘍の改善基準の明確化 ・ 臨床研究分担医師の所属及び役職の変更
	2.5版	2016年5月10日	・ 臨床研究期間の延長
			遺伝子治療臨床 研究審査委員会 承認日
			2015年9月30日
			2016年5月18日

		・臨床研究協力者の所属名称 変更	
	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。 ・ AMG0001試験物概要書の改定及び潰瘍の改善基準の明確化に伴う記載整備、並びに臨床研究分担医師の所属及び役職の変更に伴う記載整備のため(2.4版への変更)。 ・ 目標症例集積未達に伴う臨床研究期間の延長、及び臨床研究協力者(外部)の所属名称の変更に伴う記載整備のため(2.5版への変更)。		
	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ピュルガー病）患者を当該遺伝子治療臨床研究の対象疾患として選定することは妥当であると考えている。										
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承認日</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>2.4版</td><td>2015年8月27日</td><td>2015年9月30日</td></tr> <tr> <td>2.5版</td><td>2016年5月10日</td><td>2016年5月18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承認日	2.4版	2015年8月27日	2015年9月30日	2.5版	2016年5月10日	2016年5月18日
版番号	改定日	遺伝子治療臨床研究審査委員会承認日									
2.4版	2015年8月27日	2015年9月30日									
2.5版	2016年5月10日	2016年5月18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 2.2.3 その他の臨床研究協力者（外部）	臨床研究分担医師の所属及び役職の変更に伴う記載整備のため									
	2. 9 AMG0001 遺伝子治療臨床研究及び臨床試験の実施状況 11.7.2.3 AMG0001（製剤）の使用期限及び保存条件 17 参考文献等	AMG0001試験物概要書の改定に伴う記載整備のため									
	3. 11.9.1 主要評価項目 11.9.2 主要評価項目の設定根拠 11.16.3.2 主要評価項目	潰瘍の改善基準の明確化に伴う記載整備のため									

	4. 2.2.3 その他の臨床研究協力者（外部）	臨床研究協力者の所属名修正に伴う記載整備のため
	5. 11.8.2 デザインの設定根拠 11.8.3 目標登録被験者数・被験者登録期間・研究実施期間 11.8.4 目標登録被験者数の集積の可能性 11.16.1.1 目標登録被験者数の設定の背景 11.16.1.4 目標登録被験者数の設定根拠	臨床研究期間の延長（2年間→3年間）に伴う記載整備のため
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2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
	新潟大学医歯学総合病院	2.7版	2016年5月16日
	神戸大学医学部附属病院	2.9版	2016年5月16日
	徳島大学病院	2.9版	2016年5月16日
	愛媛大学医学部附属病院	1.5版	2016年5月16日
	佐賀大学医学部附属病院	2.8版	2016年5月16日
遺伝子治療臨床研究審査委員会承認日 （変更申請終了） 2016年6月7日 （変更申請終了） 2016年6月3日 2016年6月1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（第 2.3 版から第 2.5 版への改定 / 2016 年 5 月 10 日）

版番号	改定日	改定理由
第 2.4 版	2015 年 8 月 27 日	AMG0001 試験物概要書の改定、潰瘍の改善基準の明確化、臨床研究分担医師の所属及び役職の変更に伴う記載整備のため
第 2.5 版	2016 年 5 月 10 日	臨床研究期間の延長、臨床研究協力者の所属名称変更に伴う記載整備のため

該当箇所	修正前	修正後	変更理由
1～2 頁 2.2.1 臨床研究分担医師	(略) 中神 啓徳 島村 宗尚 (略) 栗波 仁美	(略) 中神 啓徳 島村 宗尚 (略) 栗波 仁美	臨床研究分担医師の所属及び役職の変更に伴う記載整備のため（2.3 版から 2.4 版への改定）

該当箇所	修正前	修正後	変更理由
3~4 頁 2.2.3 その他の臨床研究協力者 (外部)	(略) 檜垣 實男 愛媛大学医学部附属病院 腎臓・高血圧内科 教授 (略)	(略) 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 (略)	臨床研究協力者の所属名修正に伴う記載整備のため (2.4 版から 2.5 版への改定)
42 頁 9 AMG0001 遺伝子治療臨床研究及び臨床試験の実施状況 表 3 AMG0001 の臨床試験の概要 AMG0001-JN-101 第 III 相試験 (日本) 症例数	44 例 実薬:29 例 プラセボ:15 例	ステージ 1 44 例 実薬:29 例 プラセボ:15 例 ステージ 2 10 例 ¹⁾	ステージ 2 の症例数を表に反映したこと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) (2.3 版から 2.4 版への改定)
42 頁 9 AMG0001 遺伝子治療臨床研究及び臨床試験の実施状況 表 3 AMG0001 の臨床試験の概要 脚注	ASO:閉塞性動脈硬化症、TAO:バージャー病、TP:足趾血圧、TBI:足趾/上腕血圧比	ASO:閉塞性動脈硬化症、TAO:バージャー病、TP:足趾血圧、TBI:足趾/上腕血圧比 1) ステージ 1 のプラセボ投与例 15 例のうち、10 例がステージ 2 の実薬投与に移行した。	ステージ 2 の症例数を表に反映したこと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) (2.3 版から 2.4 版への改定)

該当箇所	修正前	修正後	変更理由
50 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 5 年間安定であり、室温 (25 °C、遮光) で 48 時間安定である。 (略)	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] (略)	製剤の安定性試験の成績から、製造日より 72 ヶ月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 (AMG0001 試験物概要書の改定に伴う変更) (2.3 版から 2.4 版への改定)
51 頁 11.8.2 デザインの設定根拠	当該遺伝子治療臨床研究の対象である慢性動脈閉塞症 (閉塞性動脈硬化症又はビュルガー病) のうち、Fontaine III 度 (安静時疼痛) 又は IV 度 (潰瘍) を呈する薬物治療抵抗性で、外科的治療の適用が困難な患者は、限られている。したがって、当該遺伝子治療臨床研究の目標としている被験者登録期間である 2 年間に、目標登録症例数である 6 例を集積するためには単施設試験での症例集積の実行可能性が極めて低いことから、多施設共同臨床研究とした。 (略)	当該遺伝子治療臨床研究の対象である慢性動脈閉塞症 (閉塞性動脈硬化症又はビュルガー病) のうち、Fontaine III 度 (安静時疼痛) 又は IV 度 (潰瘍) を呈する薬物治療抵抗性で、外科的治療の適用が困難な患者は、限られている。したがって、当該遺伝子治療臨床研究の目標としている被験者登録期間である 3 年間に、目標登録症例数である 6 例を集積するためには単施設試験での症例集積の実行可能性が極めて低いことから、多施設共同臨床研究とした。 (略)	臨床研究期間の延長に伴う記載整備のため (2.4 版から 2.5 版への改定)

該当箇所	修正前	修正後	変更理由
51～52 頁 11.8.3 目標登録被験者数・被験者登録期間・研究実施期間	(略) (2) 被験者登録期間: 2 年 当該遺伝子治療臨床研究実施計画が遺伝子治療臨床研究審査委員会に承認され、厚生労働大臣の実施の了承を得た後、病院長の実施許可が通知される。その後、先進医療 B 申請を行い、当該申請が承認された日を研究開始日とし、それから 2 年間、被験者登録を受理する。 (3) 研究実施期間: 2 年 当該遺伝子治療臨床研究実施計画が遺伝子治療臨床研究審査委員会に承認され、厚生労働大臣の実施の了承を得た後、病院長の実施許可が通知される。その後、先進医療 B 申請を行い、当該申請が承認された日を研究開始とし、それから 2 年以内に最終被験者の研究参加を終了する。	(略) (2) 被験者登録期間: 3 年 当該遺伝子治療臨床研究実施計画が遺伝子治療臨床研究審査委員会に承認され、厚生労働大臣の実施の了承を得た後、病院長の実施許可が通知される。その後、先進医療 B 申請を行い、当該申請が承認された日を研究開始日とし、それから 3 年間、被験者登録を受理する。 (3) 研究実施期間: 3 年 当該遺伝子治療臨床研究実施計画が遺伝子治療臨床研究審査委員会に承認され、厚生労働大臣の実施の了承を得た後、病院長の実施許可が通知される。その後、先進医療 B 申請を行い、当該申請が承認された日を研究開始とし、それから 3 年以内に最終被験者の研究参加を終了する。	臨床研究期間の延長に伴う記載整備のため (2.4 版から 2.5 版への改定)
52 頁 11.8.4 目標登録被験者数の集積の可能性	アンジェス社が、国内で実施した AMG0001-JN-101 試験 (対象: ASO) 及び AMG0001-JN-102 試験 (対象: TAO) の症例集積頻度を分析した。その結果、当該遺伝子治療臨床研究への適格基準を満たし、同意取得が可能な被験者を想定したところ、2 年間に 6 例を集積するために必要な施設数を 8 施設と算定した。 したがって、当該遺伝子治療臨床研究では、目標登録被験者 6 例を被験者登録期間である 2 年間に集積する 8 施設での多施設共同臨床研究を設定していることから、目標登録被験者数の集積は可能と考える。	アンジェス社が、国内で実施した AMG0001-JN-101 試験 (対象: ASO) 及び AMG0001-JN-102 試験 (対象: TAO) の症例集積頻度を分析した。その結果、当該遺伝子治療臨床研究への適格基準を満たし、同意取得が可能な被験者を想定したところ、3 年間に 6 例を集積するために必要な施設数を 8 施設と算定した。 したがって、当該遺伝子治療臨床研究では、目標登録被験者 6 例を被験者登録期間である 3 年間に集積する 8 施設での多施設共同臨床研究を設定していることから、目標登録被験者数の集積は可能と考える。	臨床研究期間の延長に伴う記載整備のため (2.4 版から 2.5 版への改定)

該当箇所	修正前	修正後	変更理由
55 頁 11.9.1 主要評価項目	(略) (2) Fontaine 分類 IV 度 (潰瘍) の患者の改善基準: 主要評価対象とした潰瘍の大きさ ($\sqrt{\text{長径} \times \text{短径}}$) が、投与前値から 75 %以下に縮小した場合を「改善」と定義する。 (略)	(略) (2) Fontaine 分類 IV 度 (潰瘍) の患者の改善基準: 主要評価対象とした潰瘍の大きさ ($\sqrt{\text{長径} \times \text{短径}}$) が、投与前値から 75 %以下に縮小した場合 (潰瘍の治癒部分としては 25 %以上) を「改善」と定義する。 (略)	潰瘍の改善基準の明確化に伴う記載整備のため (2.3 版から 2.4 版への改定)
57～58 頁 11.9.2 主要評価項目の設定根拠	(略) (2) Fontaine 分類 IV 度の患者の改善率基準の設定根拠 (略) 既承認の慢性動脈閉塞症治療薬のプロスタグランジン E1 やアロガトロバンで用いた「長径と短径の相乗平均 ($\sqrt{\text{長径} \times \text{短径}}$)」を用い、投与前値から 75 %以下への縮小を「改善」と定義することとした。 (略) AMG0001-JN-101、102 試験の潰瘍の縮小率については、当時の医学専門家と協議した結果、75 %以下の縮小が認められれば測定誤差を排除した臨床意義のある最小の改善効果と判断する。潰瘍治療薬の改善指標は、一般的に 50 %縮小を指標にしているようであるが、AMG0001 の場合、外科的治療が困難で、既存薬に抵抗性 (アンメット・メデikal・ニーズ) の被験者であることから、当該医学専門家は 75 %縮小という指標を選択した。	(略) (2) Fontaine 分類 IV 度の患者の改善率基準の設定根拠 (略) 既承認の慢性動脈閉塞症治療薬のプロスタグランジン E1 やアロガトロバンで用いた「長径と短径の相乗平均 ($\sqrt{\text{長径} \times \text{短径}}$)」を用い、投与前値から 75 %以下への縮小 (潰瘍の治癒部分としては 25 %以上) を「改善」と定義することとした。 (略) AMG0001-JN-101、102 試験の潰瘍の縮小率については、当時の医学専門家と協議した結果、75 %以下の縮小 (潰瘍の治癒部分としては 25 %以上) が認められれば測定誤差を排除した臨床意義のある最小の改善効果と判断することとなった。潰瘍治療薬の改善指標は、一般的に 50 %縮小を指標にしているようであるが、AMG0001 の場合、外科的治療が困難で、既存薬に抵抗性 (アンメット・メデikal・ニーズ) の被験者であることから、当該医学専門家は 75 %縮小 (潰瘍の治癒部分としては 25 %	潰瘍の改善基準の明確化に伴う記載整備のため (2.3 版から 2.4 版への改定)

該当箇所	修正前	修正後	変更理由
57～58 頁 11.9.2 主要評価項目 の設定根拠 (続き)		以上) という指標を選択した。	
79 頁 11.16.1.1 目標登録被 験者数の設定の背景	(略) 被験者登録期間を 2 年間に設定し、この 2 年間に集積可能な症例数を検討した。 (略)	(略) 被験者登録期間を 3 年間に設定し、この 3 年間に集積可能な症例数を検討した。 (略)	臨床研究期間の延長に伴う記載整備のため (2.4 版から 2.5 版への改定)
80 頁 11.16.1.4 目標登録被 験者数の設定根拠	当該遺伝子治療臨床研究の対象は、Fontaine III 度又は IV 度 (潰瘍) の慢性動脈閉塞症 (閉塞性動脈硬化症及びビュルガー病) 患者であることから、11.16.1.2 で推計した当該遺伝子治療臨床研究における 8 施設での閉塞性動脈硬化症患者の症例集積頻度 (約 3.2 例/年)、及び 11.16.1.3 で推計した当該遺伝子治療臨床研究における 8 施設でのビュルガー病患者の症例集積頻度 (約 3.2 例/年) を加えた症例数 (約 6.4 例/年) が、8 施設で 2 年間に当該遺伝子治療臨床研究で集積可能な症例数であると推計した。 (略)	当該遺伝子治療臨床研究の対象は、Fontaine III 度又は IV 度 (潰瘍) の慢性動脈閉塞症 (閉塞性動脈硬化症及びビュルガー病) 患者であることから、11.16.1.2 で推計した当該遺伝子治療臨床研究における 8 施設での閉塞性動脈硬化症患者の症例集積頻度 (約 3.2 例/年)、及び 11.16.1.3 で推計した当該遺伝子治療臨床研究における 8 施設でのビュルガー病患者の症例集積頻度 (約 3.2 例/年) を加えた症例数 (約 6.4 例/年) が、8 施設で 3 年間に当該遺伝子治療臨床研究で集積可能な症例数であると推計した。 (略)	臨床研究期間の延長に伴う記載整備のため (2.4 版から 2.5 版への改定)

該当箇所	修正前	修正後	変更理由
98 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)	(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. 「治療薬品質情報 2015 年 5 月 22 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) (2.3 版から 2.4 版への改定)

以上

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

「説明文書 (患者さんへ)」の変更時対比表 (第2.3版から第2.4版への改定 / 2016年5月10日)

該当箇所	修正前	修正後	変更理由
16 頁 9 この臨床研究の参加予定期間について	この臨床研究は、先進医療 ^{*1} の承認取得後、2年間の実施を予定しています。また、この臨床研究は以下の期間や調査から成り立っています。 (略)	この臨床研究は、先進医療 ^{*1} の承認取得後、3年間の実施を予定しています。また、この臨床研究は以下の期間や調査から成り立っています。 (略)	臨床研究期間の延長のため
31 頁 22 臨床研究組織と研究期間について	この臨床研究は、大阪大学医学部附属病院老年・高血圧内科 教授 薬木宏実を中心とするこの研究のチームメンバーが、大阪大学医学部附属病院において、研究開始日から2年間行います。チームメンバーは必要に応じて増減することがあります。 (略)	この臨床研究は、大阪大学医学部附属病院老年・高血圧内科 教授 薬木宏実を中心とするこの研究のチームメンバーが、大阪大学医学部附属病院において、研究開始日から3年間行います。チームメンバーは必要に応じて増減することがあります。 (略)	臨床研究期間の延長のため

遺 伝 子 治 療 等 臨 床 研 究 計 画 変 更 報 告 書

平成28年7月8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：078-382-5827 / 事務室)
	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

遺 伝 子 治 療 等 臨 床 研 究 計 画 変 更 概 要 書

申 請 年 月 日 平成28年7月8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	
研究機関	氏 名	平田 健一	
	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）	
研究機関	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）	
研究責任者以外の研究者	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
	高谷 具史	神戸大学医学部附属病院 循環器内科 特定助教	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 優	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
	高橋 八大	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	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	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
	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
	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

	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・ 腎臓・高血圧内科・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
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27年6月15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：2.6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
	2.7版	2015年6月24日	・臨床研究協力者の変更及び 担当する役割の変更
	2.8版	2015年10月26日	・AMG0001試験物概要書の 改定に伴う記載整備 ・潰瘍の改善基準の明確化
	2.9版	2016年5月16日	・臨床研究期間の延長に伴う 記載整備 ・臨床研究協力者（外部）の 所属名修正
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。 ・ 臨床研究協力者の変更、及び担当する役割の変更に伴う記載整備のため。（2.7版への変更） ・ AMG0001試験物概要書の改定、及び潰瘍の改善基準の明確化に伴う記載整備のため。（2.8版への変更） ・ 目標症例集積未達に伴う臨床研究期間の延長、及び臨床研究協力者（外部）の所属名修正に伴う記載整備のため。（2.9版への変更）			

	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。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 承認日</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>2.7版</td><td>2015年6月24日</td><td>2015年7月9日</td></tr> <tr> <td>2.8版</td><td>2015年10月26日</td><td>2015年11月26日</td></tr> <tr> <td>2.9版</td><td>2016年5月16日</td><td>2016年6月7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 承認日	2.7版	2015年6月24日	2015年7月9日	2.8版	2015年10月26日	2015年11月26日	2.9版	2016年5月16日	2016年6月7日
版番号	改定日	遺伝子治療臨床研究審査委員会 承認日												
2.7版	2015年6月24日	2015年7月9日												
2.8版	2015年10月26日	2015年11月26日												
2.9版	2016年5月16日	2016年6月7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	臨床研究協力者の変更に伴う記載整備及び担当する役割の変更のため												
	2. 9 AMG0001 遺伝子治療臨床研究及び臨床試験の実施状況 11.7.2.3 AMG0001（製剤）の使用期限及び保存条件 17 参考文献等	AMG0001試験物概要書の改定に伴う記載整備のため												
	3. 11.9.1 主要評価項目 11.9.2 主要評価項目の設定根拠 11.16.3.2 主要評価項目	潰瘍の改善基準の明確化に伴う記載整備のため。												
	4. 2.2.3 その他の臨床研究協力者（外部）	臨床研究協力者の所属名修正に伴う記載整備のため												

	5. 11.8.2 デザインの設定根拠 11.8.3 目標登録被験者数・被験者登録期間・研究実施期間 11.8.4 目標登録被験者数の集積の可能性 11.16.1.1 目標登録被験者数の設定の背景 11.16.1.4 目標登録被験者数の設定根拠	臨床研究期間の延長に伴う記載整備のため
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2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	2.7版	2016年5月16日	(変更申請終了)
	大阪大学医学部附属病院	2.5版	2016年5月10日	2016年5月18日
	徳島大学病院	2.9版	2016年5月16日	2016年6月6日
	愛媛大学医学部附属病院	1.5版	2016年5月16日	2016年6月3日
	佐賀大学医学部附属病院	2.8版	2016年5月16日	2016年6月1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（第 2.6 版から第 2.9 版への改定 / 2016 年 5 月 16 日）

版番号	改定日	改定理由
第 2.7 版	2015 年 6 月 24 日	臨床研究協力者の変更及び担当する役割の変更に伴う記載整備のため
第 2.8 版	2015 年 10 月 26 日	AMG0001 試験物概要書の改定、潰瘍の改善基準の明確化に伴う記載整備のため
第 2.9 版	2016 年 5 月 16 日	臨床研究期間の延長、臨床研究協力者（外部）の所属名修正に伴う記載整備のため

該当箇所	修正前	修正後	変更理由
2 頁 2.2.2 臨床研究協力者	平井 みどり 神戸大学医学部附属病院 薬剤部長 試験物の管理 北村 直子 神戸大学医学部附属病院 臨床研究推進センター 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	(削除) 北村 直子 神戸大学医学部附属病院 臨床研究推進センター 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、試験物の管理	臨床研究協力者の変更に伴う記載整備及び担当する役割の変更のため（2.6 版から 2.7 版への改定）
2 頁 2.2.3 その他の臨床研究協力者（外部）	(略) 檜垣 實男 愛媛大学医学部附属病院 腎臓・高血圧内科 教授 (略)	(略) 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 (略)	臨床研究協力者の所属名修正に伴う記載整備のため（2.8 版から 2.9 版への改定）

該当箇所	修正前	修正後	変更理由
40 頁 9 AMG0001 遺伝子治療臨床研究及び臨床試験の実施状況 表 3 AMG0001 の臨床試験の概要 AMG0001-JN-101 第 III 相試験 (日本) 症例数	44 例 実薬: 29 例 プラセボ: 15 例	ステージ 1 44 例 実薬: 29 例 プラセボ: 15 例 ステージ 2 10 例 ¹⁾	ステージ 2 の症例数を表に反映したこと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) (2.7 版から 2.8 版への改定)
40 頁 9 AMG0001 遺伝子治療臨床研究及び臨床試験の実施状況 表 3 AMG0001 の臨床試験の概要 脚注	ASO: 閉塞性動脈硬化症、TAO: パーバージャー病、TP: 足趾血圧、TBI: 足趾/上腕血圧比	ASO: 閉塞性動脈硬化症、TAO: パーバージャー病、TP: 足趾血圧、TBI: 足趾/上腕血圧比 1) ステージ 1 のプラセボ投与例 15 例のうち、10 例がステージ 2 の実薬投与に移行した。	ステージ 2 の症例数を表に反映したこと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) (2.7 版から 2.8 版への改定)
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 5 年間安定であり、室温 (25 °C、遮光) で 48 時間安定である。 (略)	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] (略)	製剤の安定性試験の成績から、製造日より 72 ヶ月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 (AMG0001 試験物概要書の改定に伴う変更) (2.7 版から 2.8 版への改定)

該当箇所	修正前	修正後	変更理由
49 頁 11.8.2 デザインの設 定根拠	当該遺伝子治療臨床研究の対象である慢性動脈閉塞症（閉塞性動脈硬化症又はビュルガー病）のうち、Fontaine III 度（安静時疼痛）又は IV 度（潰瘍）を呈する薬物治療抵抗性で、外科的治療の適用が困難な患者は、限られている。したがって、当該遺伝子治療臨床研究の目標としている被験者登録期間である 2 年間に、目標登録症例数である 6 例を集積するためには単施設試験での症例集積の実行可能性が極めて低いことから、多施設共同臨床研究とした。 (略)	当該遺伝子治療臨床研究の対象である慢性動脈閉塞症（閉塞性動脈硬化症又はビュルガー病）のうち、Fontaine III 度（安静時疼痛）又は IV 度（潰瘍）を呈する薬物治療抵抗性で、外科的治療の適用が困難な患者は、限られている。したがって、当該遺伝子治療臨床研究の目標としている被験者登録期間である 3 年間に、目標登録症例数である 6 例を集積するためには単施設試験での症例集積の実行可能性が極めて低いことから、多施設共同臨床研究とした。 (略)	臨床研究期間の延長に伴う記載整備のため（2.8 版から 2.9 版への改定）
49～50 頁 11.8.3 目標登録被験 者数・被験者登録期 間・研究実施期間	(略) (2) 被験者登録期間: 2 年 当該遺伝子治療臨床研究実施計画が遺伝子治療臨床研究審査委員会に承認され、厚生労働大臣の実施の了承を得た後、病院長の実施許可が通知される。その後、先進医療 B 申請を行い、当該申請が承認された日を研究開始日とし、それから 2 年間、被験者登録を受理する。 (3) 研究実施期間: 2 年 当該遺伝子治療臨床研究実施計画が遺伝子治療臨床研究審査委員会に承認され、厚生労働大臣の実施の了承を得た後、病院長の実施許可が通知される。その後、先進医療 B 申請を行い、当該申請が承認された日を研究開始日とし、それから 2 年以内に最終被験	(略) (2) 被験者登録期間: 3 年 当該遺伝子治療臨床研究実施計画が遺伝子治療臨床研究審査委員会に承認され、厚生労働大臣の実施の了承を得た後、病院長の実施許可が通知される。その後、先進医療 B 申請を行い、当該申請が承認された日を研究開始日とし、それから 3 年間、被験者登録を受理する。 (3) 研究実施期間: 3 年 当該遺伝子治療臨床研究実施計画が遺伝子治療臨床研究審査委員会に承認され、厚生労働大臣の実施の了承を得た後、病院長の実施許可が通知される。その後、先進医療 B 申請を行い、当該申請が承認された日を研究開始日とし、それから 3 年以内に最終被験	臨床研究期間の延長に伴う記載整備のため（2.8 版から 2.9 版への改定）

該当箇所	修正前	修正後	変更理由
49～50 頁 11.8.3 目標登録被験者数・被験者登録期間・研究実施期間 (続き)	者の研究参加を終了する。	者の研究参加を終了する。	
50 頁 11.8.4 目標登録被験者数の集積の可能性	アンジェス社が、国内で実施した AMG0001-JN-101 試験 (対象: ASO) 及び AMG0001-JN-102 試験 (対象: TAO) の症例集積頻度を分析した。その結果、当該遺伝子治療臨床研究への適格基準を満たし、同意取得が可能な被験者を想定したところ、2 年間に 6 例を集積するために必要な施設数を 8 施設と算定した。 したがって、当該遺伝子治療臨床研究では、目標登録被験者 6 例を被験者登録期間である 2 年間に集積する 8 施設での多施設共同臨床研究を設定していることから、目標登録被験者数の集積は可能と考える。	アンジェス社が、国内で実施した AMG0001-JN-101 試験 (対象: ASO) 及び AMG0001-JN-102 試験 (対象: TAO) の症例集積頻度を分析した。その結果、当該遺伝子治療臨床研究への適格基準を満たし、同意取得が可能な被験者を想定したところ、3 年間に 6 例を集積するために必要な施設数を 8 施設と算定した。 したがって、当該遺伝子治療臨床研究では、目標登録被験者 6 例を被験者登録期間である 3 年間に集積する 8 施設での多施設共同臨床研究を設定していることから、目標登録被験者数の集積は可能と考える。	臨床研究期間の延長に伴う記載整備のため (2.8 版から 2.9 版への改定)
53 頁 11.9.1 主要評価項目	(略) (2) Fontaine 分類 IV 度 (潰瘍) の患者の改善基準: 主要評価対象とした潰瘍の大きさ ($\sqrt{\text{長径} \times \text{短径}}$) が、投与前値から 75 % 以下に縮小した場合を「改善」と定義する。 (略)	(略) (2) Fontaine 分類 IV 度 (潰瘍) の患者の改善基準: 主要評価対象とした潰瘍の大きさ ($\sqrt{\text{長径} \times \text{短径}}$) が、投与前値から 75 % 以下に縮小した場合 (潰瘍の治癒部分としては 25 % 以上) を「改善」と定義する。 (略)	潰瘍の改善基準の明確化に伴う記載整備のため (2.7 版から 2.8 版への改定)

該当箇所	修正前	修正後	変更理由
55～56 頁 11.9.2 主要評価項目 の設定根拠	(略) (2) Fontaine 分類 IV 度の患者の改善率基準の設定根拠 (略) 既承認の慢性動脈閉塞症治療薬のプロスタグランジン E1 やアラルガトロバンで用いた「長径と短径の相乗平均 ($\sqrt{\text{長径mm} \times \text{短径mm}}$)」を用い、投与前値から 75 % 以下への縮小を「改善」と定義することとした。 (略) AMG0001-JN-101、102 試験の潰瘍の縮小率については、当時の医学専門家と協議した結果、75 % 以下の縮小が認められれば測定誤差を排除した臨床意義のある最小の改善効果と判断することとなった。潰瘍治療薬の改善指標は、一般的に 50 % 縮小を指標にしているようであるが、AMG0001 の場合、外科的治療が困難で、既存薬に抵抗性（アンメット・メデikal・ニーズ）の被験者であることから、当該医学専門家は 75 % 縮小という指標を選択した。	(略) (2) Fontaine 分類 IV 度の患者の改善率基準の設定根拠 (略) 既承認の慢性動脈閉塞症治療薬のプロスタグランジン E1 やアラルガトロバンで用いた「長径と短径の相乗平均 ($\sqrt{\text{長径mm} \times \text{短径mm}}$)」を用い、投与前値から 75 % 以下への縮小（潰瘍の治療部分としては 25 % 以上）を「改善」と定義することとした。 (略) AMG0001-JN-101、102 試験の潰瘍の縮小率については、当時の医学専門家と協議した結果、75 % 以下の縮小（潰瘍の治療部分としては 25 % 以上）が認められれば測定誤差を排除した臨床意義のある最小の改善効果と判断することとなった。潰瘍治療薬の改善指標は、一般的に 50 % 縮小を指標にしているようであるが、AMG0001 の場合、外科的治療が困難で、既存薬に抵抗性（アンメット・メデikal・ニーズ）の被験者であることから、当該医学専門家は 75 % 縮小（潰瘍の治療部分としては 25 % 以上）という指標を選択した。	潰瘍の改善基準の明確化に伴う記載整備のため（2.7 版から 2.8 版への改定）

該当箇所	修正前	修正後	変更理由
77 頁 11.16.1.1 目標登録被験者数の設定の背景	(略) 被験者登録期間を 2 年間に設定し、この 2 年間に集積可能な症例数を検討した。 (略)	(略) 被験者登録期間を 3 年間に設定し、この 3 年間に集積可能な症例数を検討した。 (略)	臨床研究期間の延長に伴う記載整備のため (2.8 版から 2.9 版への改定)
78 頁 11.16.1.4 目標登録被験者数の設定根拠	当該遺伝子治療臨床研究の対象は、Fontaine III 度又は IV 度 (潰瘍) の慢性動脈閉塞症 (閉塞性動脈硬化症及びビュルガー病) 患者であることから、11.16.1.2 で推計した当該遺伝子治療臨床研究における 8 施設での閉塞性動脈硬化症患者の症例集積頻度 (約 3.2 例/年)、及び 11.16.1.3 で推計した当該遺伝子治療臨床研究における 8 施設でのビュルガー病患者の症例集積頻度 (約 3.2 例/年) を加えた症例数 (約 6.4 例/年) が、8 施設で 2 年間に当該遺伝子治療臨床研究で集積可能な症例数であると推計した。 (略)	当該遺伝子治療臨床研究の対象は、Fontaine III 度又は IV 度 (潰瘍) の慢性動脈閉塞症 (閉塞性動脈硬化症及びビュルガー病) 患者であることから、11.16.1.2 で推計した当該遺伝子治療臨床研究における 8 施設での閉塞性動脈硬化症患者の症例集積頻度 (約 3.2 例/年)、及び 11.16.1.3 で推計した当該遺伝子治療臨床研究における 8 施設でのビュルガー病患者の症例集積頻度 (約 3.2 例/年) を加えた症例数 (約 6.4 例/年) が、8 施設で 3 年間に当該遺伝子治療臨床研究で集積可能な症例数であると推計した。 (略)	臨床研究期間の延長に伴う記載整備のため (2.8 版から 2.9 版への改定)
79 頁 11.16.3.2 主要評価項目	(略) (2) Fontaine IV 度の患者: 主要評価対象とした潰瘍の大きさ ($\sqrt{\text{長径} \times \text{短径}}$) が、投与前値から 75 % 以下に縮小した場合を「改善」と定義する。	(略) (2) Fontaine IV 度の患者: 主要評価対象とした潰瘍の大きさ ($\sqrt{\text{長径} \times \text{短径}}$) が、投与前値から 75 % 以下に縮小した場合 (潰瘍の治癒部分としては 25 % 以上) を「改善」と定義する。	潰瘍の改善基準の明確化に伴う記載整備のため (2.7 版から 2.8 版への改定)

該当箇所	修正前	修正後	変更理由
96 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)	(略) 100. 「AMG0001 の薬物動態試験 - ヒト及びラット血清における AMG0001 の in vitro 代謝の比較 - (A001-CI-189-N)」 (アンジェス社、社内資料) 101. 「 <u>治験薬品質情報 2015 年 5 月 22 日付け</u> 」 (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) (2.7 版から 2.8 版への改定)

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

「説明文書 (患者さんへ)」の変更時対比表 (第 2.3 版から第 2.4 版への改定 / 2016 年 5 月 16 日)

該当箇所	修正前	修正後	変更理由
16 頁 9 この臨床研究の参加予定期間について	この臨床研究は、先進医療 ^{※1} の承認取得後、 <u>2</u> 年間の実施を予定しています。また、この臨床研究は以下の期間や調査から成り立っています。 (略)	この臨床研究は、先進医療 ^{※1} の承認取得後、 <u>3</u> 年間の実施を予定しています。また、この臨床研究は以下の期間や調査から成り立っています。 (略)	臨床研究期間の延長のため
31 頁 22 臨床研究組織と研究期間について	この臨床研究は、神戸大学医学部附属病院循環器内科 教授 平田健一を中心とするこの研究のチームメンバーが、神戸大学医学部附属病院において、研究開始日から <u>2</u> 年間行います。 (略)	この臨床研究は、神戸大学医学部附属病院循環器内科 教授 平田健一を中心とするこの研究のチームメンバーが、神戸大学医学部附属病院において、研究開始日から <u>3</u> 年間行います。 (略)	臨床研究期間の延長のため

遺 伝 子 治 療 等 臨 床 研 究 計 画 変 更 報 告 書

平成28年 7 月 8 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 平成28年7月8日

1. 基本情報

研 究 の 名 称	慢性動脈閉塞症（閉塞性動脈硬化症及びピュルガー病）を対象とした 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
	南野 徹	新潟大学歯学部総合病院・ 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
	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
	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27年6月15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：2.6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
	2.7版	2015年10月26日	・ AMG0001試験物概要書の改定に伴う記載整備 ・ 潰瘍の改善基準の明確化
	2.8版	2016年5月16日	・ 臨床研究期間の延長 ・ 臨床研究分担医師及び臨床研究協力者の所属変更 ・ 臨床研究協力者の追加 ・ 臨床研究協力者の所属名修正
	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。 ・ AMG0001試験物概要書の改定及び潰瘍の改善基準の明確化に伴う記載整備のため（2.7版への変更） ・ 目標症例集積未達に伴う臨床研究期間の延長及び臨床研究協力者の所属変更及び臨床研究協力者の追加、並びに臨床研究協力者（外部）の所属名修正に伴う記載整備のため。（2.8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 (印)	

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><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承認日</th></tr><tr><td>2.7版</td><td>2015年10月26日</td><td>2015年12月16日</td></tr><tr><td>2.8版</td><td>2016年5月16日</td><td>2016年6月1日</td></tr></table>			版番号	改定日	遺伝子治療臨床研究審査委員会承認日	2.7版	2015年10月26日	2015年12月16日	2.8版	2016年5月16日	2016年6月1日
版番号	改定日	遺伝子治療臨床研究審査委員会承認日										
2.7版	2015年10月26日	2015年12月16日										
2.8版	2016年5月16日	2016年6月1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. 9 AMG0001 遺伝子治療臨床研究及び臨床試験の実施状況 11.7.2.3 AMG0001（製剤）の使用期限及び保存条件 17 参考文献等	AMG0001試験物概要書の改定に伴う記載整備のため										
	2. 11.9.1 主要評価項目 11.9.2 主要評価項目の設定根拠 11.16.3.2 主要評価項目	潰瘍の改善基準の明確化に伴う記載整備のため。										
	3. 2.2.1 臨床研究分担医師	臨床研究分担医師の所属変更に伴う記載整備のため										
	4. 2.2.2 臨床研究協力者	臨床研究協力者の所属変更に伴う記載整備、及び臨床研究協力者の追加のため										
	5. 2.2.3 その他の臨床研究協力者（外部）	臨床研究協力者の所属名修正に伴う記載整備のため										

	6. 11.8.2 デザインの設定根拠 11.8.3 目標登録被験者数・被験者登録期間・研究実施期間 11.8.4 目標登録被験者数の集積の可能性 11.16.1.1 目標登録被験者数の設定の背景 11.16.1.4 目標登録被験者数の設定根拠	臨床研究期間の延長に伴う記載整備のため
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2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	2.7版	2016年5月16日	(変更申請終了)
	大阪大学医学部附属病院	2.5版	2016年5月10日	2016年5月18日
	神戸大学医学部附属病院	2.9版	2016年5月16日	2016年6月7日
	徳島大学病院	2.9版	2016年5月16日	2016年6月6日
	愛媛大学医学部附属病院	1.5版	2016年5月16日	2016年6月3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（第 2.6 版から第 2.8 版への改定 / 2016 年 5 月 16 日）

版番号	改定日	改定理由
第 2.7 版	2015 年 10 月 26 日	AMG0001 試験物概要書の改定及び潰瘍の改善基準の明確化に伴う記載整備のため
第 2.8 版	2016 年 5 月 16 日	目標症例集積未達に伴う臨床研究期間の延長及び臨床研究協力者の所属変更及び臨床研究協力者の追加、並びに臨床研究協力者（外部）の所属名修正に伴う記載整備のため

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) 尾山 純一 佐賀大学医学部先端心臓病学講座 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 (略)	(略) 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 (略)	臨床研究分担医師の所属変更に伴う記載整備のため (2.7 版から 2.8 版への改定)
1 頁 2.2.2 臨床研究協力 者	(略) 薦田 洋 佐賀大学医学部循環器内科 博士研究員 試験物の管理	(略) 薦田 洋 佐賀大学医学部臓器再生医工学講座 博士研究員 試験物の管理 矢島 智子 佐賀大学医学部循環器内科	臨床研究協力者の所属変更に伴う記載整備のため、及び臨床研究協力者の追加のため (2.7 版から 2.8 版への改定)

該当箇所	修正前	修正後	変更理由
1 頁 2.2.2 臨床研究協力 者 (続き)		技術補佐員 試験物の管理	
2 頁 2.2.3 その他の臨床 研究協力者 (外部)	(略) 檜垣 實男 愛媛大学医学部附属病院 腎臓・高血圧内科 教授 (略)	(略) 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 (略)	臨床研究協力者の所属名修正に伴う記載整備のため (2.7 版から 2.8 版への改定)
40 頁 9 AMG0001 遺伝子治 療臨床研究及び臨床 試験の実施状況 表 3 AMG0001 の臨 床試験の概要 AMG0001-JN-101 第 III 相試験 (日本) 症例数	44 例 実薬: 29 例 プラセボ: 15 例	ステージ 1 44 例 実薬: 29 例 プラセボ: 15 例 ステージ 2 10 例 ¹⁾	ステージ 2 の症例数を表に 反映したことに伴う記載 整備のため (AMG0001 試験物概要書の 改定に伴う変更) (2.6 版か ら 2.7 版への改定)
40 頁 9 AMG0001 遺伝子治 療臨床研究及び臨床 試験の実施状況 表 3 AMG0001 の臨 床試験の概要 脚注	ASO: 閉塞性動脈硬化症、TAO: パー ジヤール病、TP: 足 趾血圧、TBI: 足趾/上腕血圧比	ASO: 閉塞性動脈硬化症、TAO: パー ジヤール病、TP: 足 趾血圧、TBI: 足趾/上腕血圧比 1) ステージ 1 のプラセボ投与例 15 例のうち、10 例 がステージ 2 の実薬投与に移行した。	ステージ 2 の症例数を表に 反映したことに伴う記載 整備のため (AMG0001 試験物概要書の 改定に伴う変更) (2.6 版か ら 2.7 版への改定)

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 5 年間安定であり、室温 (25 ℃、遮光) で 48 時間安定である。 (略)	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。[10] (略)	製剤の安定性試験の成績から、製造日より 72 ヶ月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 (AMG0001 試験物概要書の改定に伴う変更) (2.6 版から 2.7 版への改定)
49 頁 11.8.2 デザインの設定根拠	当該遺伝子治療臨床研究の対象である慢性動脈閉塞症 (閉塞性動脈硬化症又はデュルガー病) のうち、Fontaine III 度 (安静時疼痛) 又は IV 度 (潰瘍) を呈する薬物治療抵抗性で、外科的治療の適用が困難な患者は、限られている。したがって、当該遺伝子治療臨床研究の目標としている被験者登録期間である 2 年間に、目標登録症例数である 6 例を集積するためには単施設試験での症例集積の実行可能性が極めて低いことから、多施設共同臨床研究とした。 (略)	当該遺伝子治療臨床研究の対象である慢性動脈閉塞症 (閉塞性動脈硬化症又はデュルガー病) のうち、Fontaine III 度 (安静時疼痛) 又は IV 度 (潰瘍) を呈する薬物治療抵抗性で、外科的治療の適用が困難な患者は、限られている。したがって、当該遺伝子治療臨床研究の目標としている被験者登録期間である 3 年間に、目標登録症例数である 6 例を集積するためには単施設試験での症例集積の実行可能性が極めて低いことから、多施設共同臨床研究とした。 (略)	臨床研究期間の延長に伴う記載整備のため (2.7 版から 2.8 版への改定)

該当箇所	修正前	修正後	変更理由
49～50 頁 11.8.3 目標登録被験者数・被験者登録期間・研究実施期間	(略) (2) 被験者登録期間: 2 年 当該遺伝子治療臨床研究実施計画が遺伝子治療臨床研究審査委員会に承認され、厚生労働大臣の実施の了承を得た後、病院長の実施許可が通知される。その後、先進医療 B 申請を行い、当該申請が承認された日を研究開始日とし、それから 2 年間、被験者登録を受理する。 (3) 研究実施期間: 2 年 当該遺伝子治療臨床研究実施計画が遺伝子治療臨床研究審査委員会に承認され、厚生労働大臣の実施の了承を得た後、病院長の実施許可が通知される。その後、先進医療 B 申請を行い、当該申請が承認された日を研究開始日とし、それから 2 年以内に最終被験者の研究参加を終了する。	(略) (2) 被験者登録期間: 3 年 当該遺伝子治療臨床研究実施計画が遺伝子治療臨床研究審査委員会に承認され、厚生労働大臣の実施の了承を得た後、病院長の実施許可が通知される。その後、先進医療 B 申請を行い、当該申請が承認された日を研究開始日とし、それから 3 年間、被験者登録を受理する。 (3) 研究実施期間: 3 年 当該遺伝子治療臨床研究実施計画が遺伝子治療臨床研究審査委員会に承認され、厚生労働大臣の実施の了承を得た後、病院長の実施許可が通知される。その後、先進医療 B 申請を行い、当該申請が承認された日を研究開始日とし、それから 3 年以内に最終被験者の研究参加を終了する。	臨床研究期間の延長に伴う記載整備のため (2.7 版から 2.8 版への改定)
50 頁 11.8.4 目標登録被験者数の集積の可能性	アンジェス社が、国内で実施した AMG0001-JN-101 試験 (対象: ASO) 及び AMG0001-JN-102 試験 (対象: TAO) の症例集積頻度を分析した。その結果、当該遺伝子治療臨床研究への適格基準を満たし、同意取得が可能な被験者を想定したところ、2 年間に 6 例を集積するために必要な施設数を 8 施設と算定した。したがって、当該遺伝子治療臨床研究では、目標登録被験者 6 例を被験者登録期間である 2 年間に集積する 8 施設での多施設共同臨床研究を設定して	アンジェス社が、国内で実施した AMG0001-JN-101 試験 (対象: ASO) 及び AMG0001-JN-102 試験 (対象: TAO) の症例集積頻度を分析した。その結果、当該遺伝子治療臨床研究への適格基準を満たし、同意取得が可能な被験者を想定したところ、3 年間に 6 例を集積するために必要な施設数を 8 施設と算定した。したがって、当該遺伝子治療臨床研究では、目標登録被験者 6 例を被験者登録期間である 3 年間に集積する 8 施設での多施設共同臨床研究を設定して	臨床研究期間の延長に伴う記載整備のため (2.7 版から 2.8 版への改定)

該当箇所	修正前	修正後	変更理由
50 頁 11.8.4 目標登録被験者数の集積の可能性 (続き)	ることから、目標登録被験者数の集積は可能と考える。	ることから、目標登録被験者数の集積は可能と考える。	
53 頁 11.9.1 主要評価項目	(略) (2) Fontaine 分類 IV 度 (潰瘍) の患者の改善基準: 主要評価対象とした潰瘍の大きさ ($\sqrt{\text{長径} \times \text{短径}}$) が、投与前値から 75 % 以下に縮小した場合を「改善」と定義する。 (略)	(略) (2) Fontaine 分類 IV 度 (潰瘍) の患者の改善基準: 主要評価対象とした潰瘍の大きさ ($\sqrt{\text{長径} \times \text{短径}}$) が、投与前値から 75 % 以下に縮小した場合 (潰瘍の治癒部分としては 25 % 以上) を「改善」と定義する。 (略)	潰瘍の改善基準の明確化に伴う記載整備のため (2.6 版から 2.7 版への改定)
55～56 頁 11.9.2 主要評価項目の設定根拠	(略) (2) Fontaine 分類 IV 度の患者の改善率基準の設定根拠 (略) 既承認の慢性動脈閉塞症治療薬のプロスタグランジン E1 やアアルガトロバンで用いた「長径と短径の相乗平均 ($\sqrt{\text{長径mm} \times \text{短径mm}}$)」用い、投与前値から 75 % 以下への縮小を「改善」と定義することとした。 (略) AMG0001-JN-101、102 試験の潰瘍の縮小率については、当時の医学専門家と協議した結果、75 % 以下の縮小が認められれば測定誤差を排除した臨床意義のある最小の改善効果と判断することとなった。潰瘍治療薬の改善指標は、一般的に 50 % 縮小を指標に	(略) (2) Fontaine 分類 IV 度の患者の改善率基準の設定根拠 (略) 既承認の慢性動脈閉塞症治療薬のプロスタグランジン E1 やアアルガトロバンで用いた「長径と短径の相乗平均 ($\sqrt{\text{長径mm} \times \text{短径mm}}$)」用い、投与前値から 75 % 以下への縮小 (潰瘍の治癒部分としては 25 % 以上) を「改善」と定義することとした。 (略) AMG0001-JN-101、102 試験の潰瘍の縮小率については、当時の医学専門家と協議した結果、75 % 以下の縮小 (潰瘍の治癒部分としては 25 % 以上) が認められれば測定誤差を排除した臨床意義のある最小の	潰瘍の改善基準の明確化に伴う記載整備のため (2.6 版から 2.7 版への改定)

該当箇所	修正前	修正後	変更理由
55～56 頁 11.9.2 主要評価項目 の設定根拠 (続き)	しているようであるが、AMG0001 の場合、外科的治療が困難で、既存薬に抵抗性 (アンメット・メデikal・ニーズ) の被験者であることから、当該医学専門家は 75 %縮小という指標を選択した。	改善効果と判断することとなった。潰瘍治療薬の改善指標は、一般的に 50 %縮小を指標にしているようであるが、AMG0001 の場合、外科的治療が困難で、既存薬に抵抗性 (アンメット・メデikal・ニーズ) の被験者であることから、当該医学専門家は 75 %縮小 (潰瘍の治癒部分としては 25 %以上) という指標を選択した。	
77 頁 11.16.1.1 目標登録被 験者数の設定の背景	(略) 被験者登録期間を 2 年間に設定し、この 2 年間に集積可能な症例数を検討した。 (略)	(略) 被験者登録期間を 3 年間に設定し、この 3 年間に集積可能な症例数を検討した。 (略)	臨床研究期間の延長に伴う 記載整備のため (2.7 版から 2.8 版への改定)
78 頁 11.16.1.4 目標登録被 験者数の設定根拠	当該遺伝子治療臨床研究の対象は、Fontaine III 度又は IV 度 (潰瘍) の慢性動脈閉塞症 (閉塞性動脈硬化症及びビュルガー病) 患者であることから、11.16.1.2 で推計した当該遺伝子治療臨床研究における 8 施設での閉塞性動脈硬化症患者の症例集積頻度 (約 3.2 例/年) 及び 11.16.1.3 で推計した当該遺伝子治療臨床研究における 8 施設でのビュルガー病患者の症例集積頻度 (約 3.2 例/年) が、8 施設で 2 年間に当該遺伝子治療臨床研究で集積可能な症例数であると推計した。 (略)	当該遺伝子治療臨床研究の対象は、Fontaine III 度又は IV 度 (潰瘍) の慢性動脈閉塞症 (閉塞性動脈硬化症及びビュルガー病) 患者であることから、11.16.1.2 で推計した当該遺伝子治療臨床研究における 8 施設での閉塞性動脈硬化症患者の症例集積頻度 (約 3.2 例/年) 及び 11.16.1.3 で推計した当該遺伝子治療臨床研究における 8 施設でのビュルガー病患者の症例集積頻度 (約 3.2 例/年) を加えた症例数 (約 6.4 例/年) が、8 施設で 3 年間に当該遺伝子治療臨床研究で集積可能な症例数であると推計した。 (略)	臨床研究期間の延長に伴う 記載整備のため (2.7 版から 2.8 版への改定)

該当箇所	修正前	修正後	変更理由
79 頁 11.16.3.2 主要評価項目	(略) (2) Fontaine IV 度の患者: 主要評価対象とした潰瘍の大きさ ($\sqrt{\text{長径} \times \text{短径}}$) が、投与前値から 75 %以下に縮小した場合を「改善」と定義する。	(略) (2) Fontaine IV 度の患者: 主要評価対象とした潰瘍の大きさ ($\sqrt{\text{長径} \times \text{短径}}$) が、投与前値から 75 %以下に縮小した場合 (潰瘍の治癒部分としては 25 %以上) を「改善」と定義する。	潰瘍の改善基準の明確化に伴う記載整備のため (2.6 版から 2.7 版への改定)
96 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)	(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)	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) (2.6 版から 2.7 版への改定)

以上

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

「説明文書（患者さんへ）」の変更対比表（第 2.3 版から第 2.5 版への改定 / 2016 年 5 月 16 日）

版番号	改定日	改定理由
第 2.4 版	2015 年 11 月 28 日	病棟移転のため
第 2.5 版	2016 年 5 月 16 日	臨床研究期間の延長のため

該当箇所	修正前	修正後	変更理由
16 頁 9 この臨床研究の参 加予定期間について	この臨床研究は、先進医療 ^{※1} の承認取得後、 <u>2</u> 年間の実施を予定しています。また、この臨床研究は以下の期間や調査から成り立っています。 (略)	この臨床研究は、先進医療 ^{※1} の承認取得後、 <u>3</u> 年間の実施を予定しています。また、この臨床研究は以下の期間や調査から成り立っています。 (略)	臨床研究期間の延長のため (2.4 版から 2.5 版への改定)
31 頁 22 臨床研究組織と研究期間について	この臨床研究は、佐賀大学医学部附属病院 循環器内科 教授 野出孝一を中心とするこの研究のチームメンバーが、佐賀大学医学部附属病院において、研究開始日から <u>2</u> 年間行います。 (略)	この臨床研究は、佐賀大学医学部附属病院 循環器内科 教授 野出孝一を中心とするこの研究のチームメンバーが、佐賀大学医学部附属病院において、研究開始日から <u>3</u> 年間行います。 (略)	臨床研究期間の延長のため (2.4 版から 2.5 版への改定)
33 頁 26 担当医師への連絡	時間外 ^{※3} 緊急連絡先 0952-34- <u>3475</u> (7階東病棟)	時間外 ^{※3} 緊急連絡先 0952-34- <u>3390</u> (3階西病棟)	病棟移転のため (2.3 版から 2.4 版への改定)

遺 伝 子 治 療 等 臨 床 研 究 計 画 変 更 報 告 書

平成28年7月8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 實男

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 平成28年7月8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	
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	
研究責任者以外の研究者	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
	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

外部協力者	楽木 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
	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	楽木 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
研究 機 関 ⑦	氏 名	野出 孝一
	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27年8月31日四厚愛発0831第3号により四国厚生支局長から先進医療の届出の受理が通知されてから（実施計画書版番号：1.2版）、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
	1.3版	2015年10月26日	・ AMG0001試験物概要書の改定に伴う記載整備 ・ 潰瘍の改善基準の明確化 ・ 臨床研究分担医師の所属変更
	1.4版	2016年1月1日	・ 臨床研究分担医師の変更
	1.5版	2016年5月16日	・ 臨床研究期間の延長
	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。 ・ AMG0001試験物概要書の改定及び潰瘍の改善基準の明確化に伴う記載整備並びに臨床研究分担医師の所属変更に伴う記載整備のため。（1.3版への変更） ・ 臨床研究分担医師の変更に伴う記載整備のため。（1.4版への変更） ・ 目標症例集積未達に伴う臨床研究期間の延長に伴う記載整備のため。（1.5版への変更）		
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 (印)

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 床研究審査委員会の承認時期を以下に示す。 <table><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 承認日</th></tr><tr><td>1.3版</td><td>2015年10月26日</td><td>2015年11月13日</td></tr><tr><td>1.4版</td><td>2016年1月1日</td><td>2016年4月1日</td></tr><tr><td>1.5版</td><td>2016年5月16日</td><td>2016年6月3日</td></tr></table>			版番号	改定日	遺伝子治療臨床研究審査委員会 承認日	1.3版	2015年10月26日	2015年11月13日	1.4版	2016年1月1日	2016年4月1日	1.5版	2016年5月16日	2016年6月3日
版番号	改定日	遺伝子治療臨床研究審査委員会 承認日													
1.3版	2015年10月26日	2015年11月13日													
1.4版	2016年1月1日	2016年4月1日													
1.5版	2016年5月16日	2016年6月3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所属変更に伴う記載整備のため													
	2. 9 AMG0001 遺伝子治療臨 床研究及び臨床試験の実施 状況 11.7.2.3 AMG0001（製剤） の使用期限及び保存条件 17 参考文献等	AMG0001試験物概要書の改定に伴う記載整備のた め													
	3. 11.9.1 主要評価項目 11.9.2 主要評価項目の設定 根拠 11.16.3.2 主要評価項目	潰瘍の改善基準の明確化に伴う記載整備のため。													

	4. 11.8.2 デザインの設定根拠 11.8.3 目標登録被験者数・被験者登録期間・研究実施期間 11.8.4 目標登録被験者数の集積の可能性 11.16.1.1 目標登録被験者数の設定の背景 11.16.1.4 目標登録被験者数の設定根拠	臨床研究期間の延長に伴う記載整備のため																								
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2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" data-bbox="461 1072 1428 1395"> <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承認日</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>新潟大学医歯学総合病院</td><td>2.7版</td><td>2016年5月16日</td><td>(変更申請終了)</td></tr> <tr> <td>大阪大学医学部附属病院</td><td>2.5版</td><td>2016年5月10日</td><td>2016年5月31日</td></tr> <tr> <td>神戸大学医学部附属病院</td><td>2.9版</td><td>2016年5月16日</td><td>2016年6月7日</td></tr> <tr> <td>徳島大学病院</td><td>2.9版</td><td>2016年5月16日</td><td>2016年6月6日</td></tr> <tr> <td>佐賀大学医学部附属病院</td><td>2.8版</td><td>2016年5月16日</td><td>2016年6月1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承認日	新潟大学医歯学総合病院	2.7版	2016年5月16日	(変更申請終了)	大阪大学医学部附属病院	2.5版	2016年5月10日	2016年5月31日	神戸大学医学部附属病院	2.9版	2016年5月16日	2016年6月7日	徳島大学病院	2.9版	2016年5月16日	2016年6月6日	佐賀大学医学部附属病院	2.8版	2016年5月16日	2016年6月1日
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	2.7版	2016年5月16日	(変更申請終了)																							
大阪大学医学部附属病院	2.5版	2016年5月10日	2016年5月31日																							
神戸大学医学部附属病院	2.9版	2016年5月16日	2016年6月7日																							
徳島大学病院	2.9版	2016年5月16日	2016年6月6日																							
佐賀大学医学部附属病院	2.8版	2016年5月16日	2016年6月1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（第 1.2 版から第 1.5 版への改定 / 2016 年 5 月 16 日）

版番号	改定日	改定理由
第 1.3 版	2015 年 10 月 26 日	AMG0001 試験物概要書の改定及び潰瘍の改善基準の明確化に伴う記載整備並びに臨床研究分担医師の所属変更に伴う記載整備のため
第 1.4 版	2016 年 1 月 1 日	臨床研究分担医師の変更に伴う記載整備のため
第 1.5 版	2016 年 5 月 16 日	目標症例集積未達に伴う臨床研究期間の延長に伴う記載整備のため

該当箇所	修正前	修正後	変更理由
1 頁	(略)	(略)	臨床研究分担医師の所属変更のため（1.2 版から 1.3 版への改定）
2.2.1 臨床研究分担医師	大木元 明義 (略) 八杉 巧	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 愛媛大学医学部附属病院 心臓血管呼吸器・再生外科学 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	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 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

該当箇所	修正前	修正後	変更理由
41 頁 9 AMG0001 遺伝子治療臨床研究及び臨床試験の実施状況 表 3 AMG0001 の臨床試験の概要 AMG0001-JN-101 第 III 相試験 (日本) 症例数	44 例 実薬: 29 例 プラセボ: 15 例	ステージ 1 44 例 実薬: 29 例 プラセボ: 15 例 ステージ 2 10 例 ¹⁾	ステージ 2 の症例数を表に反映したこと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) (1.2 版から 1.3 版への改定)
41 頁 9 AMG0001 遺伝子治療臨床研究及び臨床試験の実施状況 表 3 AMG0001 の臨床試験の概要 脚注	ASO:閉塞性動脈硬化症、TAO:パーキンソン病、TP:足趾血圧、TBI:足趾/上腕血圧比	ASO:閉塞性動脈硬化症、TAO:パーキンソン病、TP:足趾血圧、TBI:足趾/上腕血圧比 1) ステージ 1 のプラセボ投与例 15 例のうち、10 例がステージ 2 の実薬投与に移行した。	ステージ 2 の症例数を表に反映したこと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) (1.2 版から 1.3 版への改定)
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 5 年間安定であり、室温 (25 °C、遮光) で 48 時間安定である。 (略)	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] (略)	製剤の安定性試験の成績から、製造日より 72 ヶ月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 (AMG0001 試験物概要書の改定に伴う変更) (1.2 版から 1.3 版への改定)

該当箇所	修正前	修正後	変更理由
50 頁 11.8.2 デザインの設 定根拠	当該遺伝子治療臨床研究の対象である慢性動脈閉塞症（閉塞性動脈硬化症又はビュルガー病）のうち、Fontaine III 度（安静時疼痛）又は IV 度（潰瘍）を呈する薬物治療抵抗性で、外科的治療の適用が困難な患者は、限られている。したがって、当該遺伝子治療臨床研究の目標としている被験者登録期間である 2 年間に、目標登録症例数である 6 例を集積するためには単施設試験での症例集積の実行可能性が極めて低いことから、多施設共同臨床研究とした。 (略)	当該遺伝子治療臨床研究の対象である慢性動脈閉塞症（閉塞性動脈硬化症又はビュルガー病）のうち、Fontaine III 度（安静時疼痛）又は IV 度（潰瘍）を呈する薬物治療抵抗性で、外科的治療の適用が困難な患者は、限られている。したがって、当該遺伝子治療臨床研究の目標としている被験者登録期間である 3 年間に、目標登録症例数である 6 例を集積するためには単施設試験での症例集積の実行可能性が極めて低いことから、多施設共同臨床研究とした。 (略)	臨床研究期間の延長に伴う記載整備のため（1.4 版から 1.5 版への改定）

該当箇所	修正前	修正後	変更理由
50～51 頁 11.8.3 目標登録被験者数・被験者登録期間・研究実施期間	(略) (2) 被験者登録期間: 2 年 当該遺伝子治療臨床研究実施計画が遺伝子治療臨床研究審査委員会に承認され、厚生労働大臣の実施の了承を得た後、病院長の実施許可が通知される。その後、先進医療 B 申請を行い、当該申請が承認された日を研究開始日とし、それから 2 年間、被験者登録を受理する。 (3) 研究実施期間: 2 年 当該遺伝子治療臨床研究実施計画が遺伝子治療臨床研究審査委員会に承認され、厚生労働大臣の実施の了承を得た後、病院長の実施許可が通知される。その後、先進医療 B 申請を行い、当該申請が承認された日を研究開始日とし、それから 2 年以内に最終被験者の研究参加を終了する。	(略) (2) 被験者登録期間: 3 年 当該遺伝子治療臨床研究実施計画が遺伝子治療臨床研究審査委員会に承認され、厚生労働大臣の実施の了承を得た後、病院長の実施許可が通知される。その後、先進医療 B 申請を行い、当該申請が承認された日を研究開始日とし、それから 3 年間、被験者登録を受理する。 (3) 研究実施期間: 3 年 当該遺伝子治療臨床研究実施計画が遺伝子治療臨床研究審査委員会に承認され、厚生労働大臣の実施の了承を得た後、病院長の実施許可が通知される。その後、先進医療 B 申請を行い、当該申請が承認された日を研究開始日とし、それから 3 年以内に最終被験者の研究参加を終了する。	臨床研究期間の延長に伴う記載整備のため (1.4 版から 1.5 版への改定)

該当箇所	修正前	修正後	変更理由
51 頁 11.8.4 目標登録被験者数の集積の可能性	アンジェス社が、国内で実施した AMG0001-JN-101 試験 (対象: ASO) 及び AMG0001-JN-102 試験 (対象: TAO) の症例集積頻度を分析した。その結果、当該遺伝子治療臨床研究への適格基準を満たし、同意取得が可能な被験者を想定したところ、<u>2 年</u>間に 6 例を集積するために必要な施設数を 8 施設と算定した。 したがって、当該遺伝子治療臨床研究では、目標登録被験者 6 例を被験者登録期間である <u>2 年</u>間に集積する 8 施設での多施設共同臨床研究を設定していることから、目標登録被験者数の集積は可能と考える。	アンジェス社が、国内で実施した AMG0001-JN-101 試験 (対象: ASO) 及び AMG0001-JN-102 試験 (対象: TAO) の症例集積頻度を分析した。その結果、当該遺伝子治療臨床研究への適格基準を満たし、同意取得が可能な被験者を想定したところ、<u>3 年</u>間に 6 例を集積するために必要な施設数を 8 施設と算定した。 したがって、当該遺伝子治療臨床研究では、目標登録被験者 6 例を被験者登録期間である <u>2 年</u>間に集積する 8 施設での多施設共同臨床研究を設定していることから、目標登録被験者数の集積は可能と考える。	臨床研究期間の延長に伴う記載整備のため (1.4 版から 1.5 版への改定)
54 頁 11.9.1 主要評価項目	(略) (2) Fontaine 分類 IV 度 (潰瘍) の患者の改善基準: 主要評価対象とした潰瘍の大きさ ($\sqrt{\text{長径} \times \text{短径}}$) が、投与前値から 75 % 以下に縮小した場合を「改善」と定義する。 (略)	(略) (2) Fontaine 分類 IV 度 (潰瘍) の患者の改善基準: 主要評価対象とした潰瘍の大きさ ($\sqrt{\text{長径} \times \text{短径}}$) が、投与前値から 75 % 以下に縮小した場合 (潰瘍の治癒部分としては 25 % 以上) を「改善」と定義する。 (略)	潰瘍の改善基準の明確化に伴う記載整備のため (1.2 版から 1.3 版への改定)

該当箇所	修正前	修正後	変更理由
56～57 頁 11.9.2 主要評価項目 の設定根拠	(略) (2) Fontaine 分類 IV 度の患者の改善率基準の設定根拠 (略) 既承認の慢性動脈閉塞症治療薬のプロスタグランジン E1 やアロガトロバンで用いた「長径と短径の相乗平均 ($\sqrt{\text{長径mm} \times \text{短径mm}}$)」を用い、投与前値から 75 %以下への縮小を「改善」と定義することとした。 (略) AMG0001-JN-101、102 試験の潰瘍の縮小率については、当時の医学専門家と協議した結果、75 %以下の縮小が認められれば測定誤差を排除した臨床意義のある最小の改善効果と判断することとなった。潰瘍治療薬の改善指標は、一般的に 50 %縮小を指標にしているようであるが、AMG0001 の場合、外科的治療が困難で、既存薬に抵抗性（アンメット・メデikal・ニーズ）の被験者であることから、当該医学専門家は 75 %縮小という指標を選択した。	(略) (2) Fontaine 分類 IV 度の患者の改善率基準の設定根拠 (略) 既承認の慢性動脈閉塞症治療薬のプロスタグランジン E1 やアロガトロバンで用いた「長径と短径の相乗平均 ($\sqrt{\text{長径mm} \times \text{短径mm}}$)」を用い、投与前値から 75 %以下への縮小（潰瘍の治療部分としては 25 %以上）を「改善」と定義することとした。 (略) AMG0001-JN-101、102 試験の潰瘍の縮小率については、当時の医学専門家と協議した結果、75 %以下の縮小（潰瘍の治療部分としては 25 %以上）が認められれば測定誤差を排除した臨床意義のある最小の改善効果と判断することとなった。潰瘍治療薬の改善指標は、一般的に 50 %縮小を指標にしているようであるが、AMG0001 の場合、外科的治療が困難で、既存薬に抵抗性（アンメット・メデikal・ニーズ）の被験者であることから、当該医学専門家は 75 %縮小（潰瘍の治療部分としては 25 %以上）という指標を選択した。	潰瘍の改善基準の明確化に伴う記載整備のため（1.2 版から 1.3 版への改定）

該当箇所	修正前	修正後	変更理由
78 頁 11.16.1.1 目標登録被験者数の設定の背景	(略) 被験者登録期間を 2 年間に設定し、この 2 年間に集積可能な症例数を検討した。	(略) 被験者登録期間を 3 年間に設定し、この 3 年間に集積可能な症例数を検討した。	臨床研究期間の延長に伴う記載整備のため (1.4 版から 1.5 版への改定)
79 頁 11.16.1.4 目標登録被験者数の設定根拠	(略) 当該遺伝子治療臨床研究の対象は、Fontaine III 度又は IV 度 (潰瘍) の慢性動脈閉塞症 (閉塞性動脈硬化症及びビュルガー病) 患者であることから、11.16.1.2 で推計した当該遺伝子治療臨床研究における 8 施設での閉塞性動脈硬化症患者の症例集積頻度 (約 3.2 例/年) 、及び 11.16.1.3 で推計した当該遺伝子治療臨床研究における 8 施設でのビュルガー病患者の症例集積頻度 (約 3.2 例/年) を加えた症例数 (約 6.4 例/年) が、8 施設で 2 年間に当該遺伝子治療臨床研究で集積可能な症例数であると推計した。	(略) 当該遺伝子治療臨床研究の対象は、Fontaine III 度又は IV 度 (潰瘍) の慢性動脈閉塞症 (閉塞性動脈硬化症及びビュルガー病) 患者であることから、11.16.1.2 で推計した当該遺伝子治療臨床研究における 8 施設での閉塞性動脈硬化症患者の症例集積頻度 (約 3.2 例/年) 、及び 11.16.1.3 で推計した当該遺伝子治療臨床研究における 8 施設でのビュルガー病患者の症例集積頻度 (約 3.2 例/年) を加えた症例数 (約 6.4 例/年) が、8 施設で 3 年間に当該遺伝子治療臨床研究で集積可能な症例数であると推計した。	臨床研究期間の延長に伴う記載整備のため (1.4 版から 1.5 版への改定)
80 頁 11.16.3.2 主要評価項目	(略) (2) Fontaine IV 度の患者: 主要評価対象とした潰瘍の大きさ ($\sqrt{\text{長径} \times \text{短径}}$) が、投与前値から 75 % 以下に縮小した場合を「改善」と定義する。	(略) (2) Fontaine IV 度の患者: 主要評価対象とした潰瘍の大きさ ($\sqrt{\text{長径} \times \text{短径}}$) が、投与前値から 75 % 以下に縮小した場合 (潰瘍の治癒部分としては 25 % 以上) を「改善」と定義する。	潰瘍の改善基準の明確化に伴う記載整備のため (1.2 版から 1.3 版への改定)

該当箇所	修正前	修正後	変更理由
98 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)	(略) 100. 「AMG0001 の薬物動態試験 - ヒト及びラット血清における AMG0001 の in vitro 代謝の比較 - (A001-CI-189-N) 」 (アンジェス社、社内資料) 101. 「 <u>治療薬品質情報 2015 年 5 月 22 日付け</u> 」 (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) (1.2 版から 1.3 版への改定)

以上

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

「説明文書 (患者さんへ)」の変更時対比表 (第 1.1 版から第 1.2 版への改定 / 2016 年 5 月 16 日)

該当箇所	修正前	修正後	変更理由
16 頁 9 この臨床研究の参加予定期間について	この臨床研究は、先進医療 ^{*1} の承認取得後、2 年間の実施を予定しています。また、この臨床研究は以下の期間や調査から成り立っています。 (略)	この臨床研究は、先進医療 ^{*1} の承認取得後、3 年間の実施を予定しています。また、この臨床研究は以下の期間や調査から成り立っています。 (略)	臨床研究期間の延長のため
31 頁 22 臨床研究組織と研究期間について	この臨床研究は、愛媛大学医学部附属病院循環器・呼吸器・腎高血圧内科 教授 檜垣實男を中心とするこの研究のチームメンバーが、愛媛大学医学部附属病院において、研究開始日から 2 年間行います。 (略)	この臨床研究は、愛媛大学医学部附属病院循環器・呼吸器・腎高血圧内科 教授 檜垣實男を中心とするこの研究のチームメンバーが、愛媛大学医学部附属病院において、研究開始日から 3 年間行います。 (略)	臨床研究期間の延長のため

遺 伝 子 治 療 等 臨 床 研 究 計 画 変 更 報 告 書

平成28年7月8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 平成28年 7 月 8 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 	
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
	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	愛知県名古屋市中区鶴舞町65番地 (郵便番号：466-8560)
	所属機関・部局・職	名古屋大学医学部附属病院 ・ 血管外科 ・ 教授
	氏 名	古森 公浩
研究 機 関 ②	所 在 地	愛知県名古屋市中区鶴舞町65番地 (郵便番号：466-8560)
	名 称	名古屋大学医学部附属病院
	連 絡 先	名古屋大学医学部附属病院 血管外科 (電話番号：052-744-2224 / 血管外科)

研究 責任 者 ③	所属部局の所在地	兵庫県神戸市中央区楠町7丁目5-2 (郵便番号：650-0017)
	所属機関・部局・職	神戸大学医学部附属病院 ・ 循環器内科 ・ 教授
	氏 名	平田 健一
研究 機 関 ③	所 在 地	兵庫県神戸市中央区楠町7丁目5-2 (郵便番号：650-0017)
	名 称	神戸大学医学部附属病院
	連 絡 先	神戸大学医学部附属病院 循環器内科 (電話番号：078-382-5846 / 循環器内科)

研究 責任 者 ④	所属部局の所在地	岡山県倉敷市松島577 (郵便番号：701-0192)
	所属機関・部局・職	川崎医科大学附属病院 ・ 心臓血管外科 ・ 教授
	氏 名	種本 和雄
研究 機 関 ④	所 在 地	岡山県倉敷市松島577 (郵便番号：701-0192)
	名 称	川崎医科大学附属病院
	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27年8月31日四厚徳発0831第3号により四国厚生支局長から第3項先進医療の届出の受理が通知されてから（実施計画書版番号：2.5版）、当該遺伝子治療臨床研究の実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承認日
	2.6版	2015年7月23日	・ 臨床研究分担医師、協力者の変更	2015年9月8日
	2.7版	2015年10月16日	・ AMG0001試験物概要書の改定に伴う記載整備 ・ 潰瘍の改善基準の明確化 ・ 臨床研究分担医師追加、削除	2015年11月13日
	2.8版	2016年4月1日	・ 臨床研究分担医師の変更	2016年5月13日
	2.9版	2016年5月16日	・ 臨床研究協力者（外部）の所属名修正 ・ 臨床研究期間の延長	2016年6月6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。 ・ 臨床研究分担医師の変更及び臨床研究分担医師の部署、職名の変更及び試験物管理者の追加、並びにコーディネーター追加に伴う記載整備のため。（2.6版への変更）。			

	・ AMG0001試験物概要書の改定及び潰瘍の改善基準の明確化に伴う記載整備、並びに臨床研究分担医師の変更に伴う記載整備のため（2.7版への変更）。 ・ 臨床研究分担医師の変更に伴う記載整備のため（2.8版への変更）。 ・ 目標症例集積未達に伴う臨床研究期間の延長及び臨床研究協力者（外部）の所属名修正に伴う記載整備のため（2.9版への変更）。	
	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。 <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 承認日</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>2.6版</td><td>2015年7月23日</td><td>2015年9月8日</td></tr> <tr> <td>2.7版</td><td>2015年10月16日</td><td>2015年11月13日</td></tr> <tr> <td>2.8版</td><td>2016年4月1日</td><td>2016年5月13日</td></tr> <tr> <td>2.9版</td><td>2016年5月16日</td><td>2016年6月6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 承認日	2.6版	2015年7月23日	2015年9月8日	2.7版	2015年10月16日	2015年11月13日	2.8版	2016年4月1日	2016年5月13日	2.9版	2016年5月16日	2016年6月6日
版番号	改定日	遺伝子治療臨床研究審査委員会 承認日															
2.6版	2015年7月23日	2015年9月8日															
2.7版	2015年10月16日	2015年11月13日															
2.8版	2016年4月1日	2016年5月13日															
2.9版	2016年5月16日	2016年6月6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変更、及び臨床研究分担医師の 所属及び役職の変更に伴う記載整備のため															
	2. 2.2.2 臨床研究協力者	試験物の管理者及びコーディネーター追加のため															
	3. 2.2.3 その他の臨床研究協 力者（外部）	臨床研究協力者の追加に伴う記載整備のため															
	4. 9 AMG0001 遺伝子治療臨 床研究及び臨床試験の実施 状況 11.7.2.3 AMG0001（製剤） の使用期限及び保存条件 17 参考文献等	AMG0001試験物概要書の改定に伴う記載整備のた め															

	5. 11.9.1 主要評価項目 11.9.2 主要評価項目の設定根拠 11.16.3.2 主要評価項目	潰瘍の改善基準の明確化に伴う記載整備のため。
	6. 2.2.3 その他の臨床研究協力者（外部）	臨床研究協力者の所属名修正に伴う記載整備のため
	7. 11.8.2 デザインの設定根拠 11.8.3 目標登録被験者数・被験者登録期間・研究実施期間 11.8.4 目標登録被験者数の集積の可能性 11.16.1.1 目標登録被験者数の設定の背景 11.16.1.4 目標登録被験者数の設定根拠	臨床研究期間の延長に伴う記載整備のため
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2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	2.7版	2016年5月16日	(変更申請終了)
	大阪大学医学部附属病院	2.5版	2016年5月10日	2016年5月31日
	神戸大学医学部附属病院	2.9版	2016年5月16日	2016年6月7日
	愛媛大学医学部附属病院	1.5版	2016年5月16日	2016年6月3日
	佐賀大学医学部附属病院	2.8版	2016年5月16日	2016年6月1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（Ver2.5 から Ver2.9 への改定 / 2016 年 5 月 16 日）

版番号	改定日	改定理由
第 2.6 版	2015 年 7 月 23 日	臨床研究分担医師の変更及び臨床研究分担医師の部署、職名の変更及び試験物管理者の追加、並びにコーディネーター追加に伴う記載整備のため
第 2.7 版	2015 年 10 月 16 日	AMG0001 試験物概要書の改定及び潰瘍の改善基準の明確化に伴う記載整備、並びに臨床研究分担医師の変更に伴う記載整備のため
第 2.8 版	2016 年 4 月 1 日	臨床研究分担医師の変更に伴う記載整備のため
第 2.9 版	2016 年 5 月 16 日	目標症例集積未達に伴う臨床研究期間の延長及び臨床研究協力者（外部）の所属名修正に伴う記載整備のため

該当箇所	修正前	修正後	変更理由
1 頁～2 頁 2.2.1 臨床研究分担医師	八木 秀介 徳島大学大学院ヘルスバイサイ エンス研究部 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 徳島大学大学院ヘルスバイサイ エンス研究部 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	八木 秀介 徳島大学大学院歯薬学研究所 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 添木 武 徳島大学大学院歯薬学研究所 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	臨床研究分担医師の所属部署名、職名変更及び分担医師の変更のため（2.5 版から 2.6 版への改定） 臨床研究分担医師の変更のため（2.6 版から 2.7 版への改定）

該当箇所	修正前	修正後	変更理由
1 頁～2 頁 2.2.1 臨床研究分担医 師 (続き)	<u>岩瀬 俊</u> 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 <u>發知 淳子</u> 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 <u>伊勢 孝之</u> 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 <u>松浦 朋美</u> 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 <u>坂東 左知子</u> 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 <u>高木 恵理</u> 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	(削除) (削除) 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 (削除) (削除)	

該当箇所	修正前	修正後	変更理由
1 頁～2 頁 2.2.1 臨床研究分担医 師 (続き)	(略) (記載なし) (略) 坂東 美佳 高島 啓 (記載なし) (記載なし)	(略) 楠瀬 賢也 徳島大学病院 <u>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</u> (略) (削除) (削除) 上野 理絵 徳島大学病院 <u>循環器内科 医員</u> <u>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</u> 西條 良仁 徳島大学病院 <u>循環器内科 医員</u> <u>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</u>	

該当箇所	修正前	修正後	変更理由
2 頁 2.2.2 臨床研究協力者	(記載なし)	2.2.2 臨床研究協力者 坂本久美子 徳島大学病院 薬剤部 薬品情報室長 試験物の管理 徳島大学大学院医歯薬学研究部 循環器内科学 技術補佐員 患者の選定、患者への説明及び同意の取得、臨床観察、効果判定の補助業務	試験物の管理者及びコーディネーター追加のため (2.5 版から 2.6 版への改定)
2~3 頁 2.2.3 その他の臨床研究協力者 (外部)	2.2.2 その他の臨床研究協力者 (外部) (略) 檜垣 実男 愛媛大学医学部附属病院 腎臓・高血圧内科 教授 (略)	2.2.3 その他の臨床研究協力者 (外部) (略) 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 (略)	試験物の管理者及びコーディネーター追加に伴う記載整備のため (2.5 版から 2.6 版への改定) 臨床研究協力者の所属名修正に伴う記載整備のため (Ver2.7 から Ver2.8 への改定時の記載漏れ) (2.8 版から 2.9 版への改定)

該当箇所	修正前	修正後	変更理由
41 頁 9 AMG0001 遺伝子治療臨床研究及び臨床試験の実施状況 表 3 AMG0001 の臨床試験の概要 AMG0001-JN-101 第 III 相試験 (日本) 症例数	44 例 実薬:29 例 プラセボ: 15 例	ステージ 1 44 例 実薬:29 例 プラセボ: 15 例 ステージ 2 10 例 ¹⁾	ステージ 2 の症例数を表に反映したこと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) (2.6 版から 2.7 版への改定)
41 頁 9 AMG0001 遺伝子治療臨床研究及び臨床試験の実施状況 表 3 AMG0001 の臨床試験の概要 脚注	ASO:閉塞性動脈硬化症、TAO:パーキンソン病、TP:足趾血圧、TBI:足趾/上腕血圧比	ASO:閉塞性動脈硬化症、TAO:パーキンソン病、TP:足趾血圧、TBI:足趾/上腕血圧比 1) <u>ステージ 1 のプラセボ投与例 15 例のうち、10 例がステージ 2 の実薬投与に移行した。</u>	ステージ 2 の症例数を表に反映したこと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) (2.6 版から 2.7 版への改定)
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 5 年間安定であり、室温 (25℃、遮光) で 48 時間安定である。 (略)	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。 [10] (略)	製剤の安定性試験の成績から、製造日より 72 ヶ月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 (AMG0001 試験物概要書の改定に伴う変更) (2.6 版から 2.7 版への改定)

該当箇所	修正前	修正後	変更理由
50 頁 11.8.2 デザインの設 定根拠	当該遺伝子治療臨床研究の対象である慢性動脈閉塞症（閉塞性動脈硬化症又はビュルガー病）のうち、Fontaine III 度（安静時疼痛）又は IV 度（潰瘍）を呈する薬物治療抵抗性で、外科的治療の適用が困難な患者は、限られている。したがって、当該遺伝子治療臨床研究の目標としている被験者登録期間である 2 年間に、目標登録症例数である 6 例を集積するためには単施設試験での症例集積の実行可能性が極めて低いことから、多施設共同臨床研究とした。 (略)	当該遺伝子治療臨床研究の対象である慢性動脈閉塞症（閉塞性動脈硬化症又はビュルガー病）のうち、Fontaine III 度（安静時疼痛）又は IV 度（潰瘍）を呈する薬物治療抵抗性で、外科的治療の適用が困難な患者は、限られている。したがって、当該遺伝子治療臨床研究の目標としている被験者登録期間である 3 年間に、目標登録症例数である 6 例を集積するためには単施設試験での症例集積の実行可能性が極めて低いことから、多施設共同臨床研究とした。 (略)	臨床研究期間の延長に伴う記載整備のため (2.8 版から 2.9 版への改定)

該当箇所	修正前	修正後	変更理由
50 頁 11.8.3 目標登録被験者数・被験者登録期間・研究実施期間	(略) (2) 被験者登録期間: 2 年 当該遺伝子治療臨床研究実施計画が遺伝子治療臨床研究審査委員会に承認され、厚生労働大臣の実施の了承を得た後、病院長の実施許可が通知される。その後、先進医療 B 申請を行い、当該申請が承認された日を研究開始日とし、それから 2 年間、被験者登録を受理する。 (3) 研究実施期間: 2 年 当該遺伝子治療臨床研究実施計画が遺伝子治療臨床研究審査委員会に承認され、厚生労働大臣の実施の了承を得た後、病院長の実施許可が通知される。その後、先進医療 B 申請を行い、当該申請が承認された日を研究開始日とし、それから 2 年以内に最終被験者の研究参加を終了する。	(略) (2) 被験者登録期間: 3 年 当該遺伝子治療臨床研究実施計画が遺伝子治療臨床研究審査委員会に承認され、厚生労働大臣の実施の了承を得た後、病院長の実施許可が通知される。その後、先進医療 B 申請を行い、当該申請が承認された日を研究開始日とし、それから 3 年間、被験者登録を受理する。 (3) 研究実施期間: 3 年 当該遺伝子治療臨床研究実施計画が遺伝子治療臨床研究審査委員会に承認され、厚生労働大臣の実施の了承を得た後、病院長の実施許可が通知される。その後、先進医療 B 申請を行い、当該申請が承認された日を研究開始日とし、それから 3 年以内に最終被験者の研究参加を終了する。	臨床研究期間の延長に伴う記載整備のため (2.8 版から 2.9 版への改定)

該当箇所	修正前	修正後	変更理由
50 頁 11.8.4 目標登録被験者数の集積の可能性	アンジェス社が、国内で実施した AMG0001-JN-101 試験 (対象: ASO) 及び AMG0001-JN-102 試験 (対象: TAO) の症例集積頻度を分析した。その結果、当該遺伝子治療臨床研究への適格基準を満たし、同意取得が可能な被験者を想定したところ、2 年間に 6 例を集積するために必要な施設数を 8 施設と算定した。 したがって、当該遺伝子治療臨床研究では、目標登録被験者 6 例を被験者登録期間である 2 年間に集積する 8 施設での多施設共同臨床研究を設定していることから、目標登録被験者数の集積は可能と考える。 (略)	アンジェス社が、国内で実施した AMG0001-JN-101 試験 (対象: ASO) 及び AMG0001-JN-102 試験 (対象: TAO) の症例集積頻度を分析した。その結果、当該遺伝子治療臨床研究への適格基準を満たし、同意取得が可能な被験者を想定したところ、3 年間に 6 例を集積するために必要な施設数を 8 施設と算定した。 したがって、当該遺伝子治療臨床研究では、目標登録被験者 6 例を被験者登録期間である 3 年間に集積する 8 施設での多施設共同臨床研究を設定していることから、目標登録被験者数の集積は可能と考える。 (略)	臨床研究期間の延長に伴う記載整備のため (2.8 版から 2.9 版への改定)
54 頁 11.9.1 主要評価項目	(略) (2) Fontaine 分類 IV 度 (潰瘍) の患者の改善基準: 主要評価対象とした潰瘍の大きさ ($\sqrt{\text{長径} \times \text{短径}}$) が、投与前値から 75 % 以下に縮小した場合を「改善」と定義する。 (略)	(略) (2) Fontaine 分類 IV 度 (潰瘍) の患者の改善基準: 主要評価対象とした潰瘍の大きさ ($\sqrt{\text{長径} \times \text{短径}}$) が、投与前値から 75 % 以下に縮小した場合 (潰瘍の治癒部分としては 25 % 以上) を「改善」と定義する。 (略)	潰瘍の改善基準の明確化に伴う記載整備のため (2.6 版から 2.7 版への改定)

該当箇所	修正前	修正後	変更理由
55～56 頁 11.9.2 主要評価項目 の設定根拠	(略) (2) Fontaine 分類 IV 度の患者の改善率基準の設定根拠 (略) 既承認の慢性動脈閉塞症治療薬のプロスタグランジン E1 やアルガトロバンで用いた「長径と短径の相乗平均 ($\sqrt{\text{長径mm} \times \text{短径mm}}$)」を用い、投与前値から 75 % 以下への縮小を「改善」と定義することとした。 (略) AMG0001-JN-101、102 試験の潰瘍の縮小率については、当時の医学専門家と協議した結果、75 % 以下の縮小が認められれば測定誤差を排除した臨床意義のある最小の改善効果と判断することとなった。潰瘍治療薬の改善指標は、一般的に 50 % 縮小を指標にしているようであるが、AMG0001 の場合、外科的治療が困難で、既存薬に抵抗性 (アンメット・メデikal・ニーズ) 専門家は 75 % 縮小という指標を選択した。	(略) (2) Fontaine 分類 IV 度の患者の改善率基準の設定根拠 (略) 既承認の慢性動脈閉塞症治療薬のプロスタグランジン E1 やアルガトロバンで用いた「長径と短径の相乗平均 ($\sqrt{\text{長径mm} \times \text{短径mm}}$)」を用い、投与前値から 75 % 以下への縮小 (潰瘍の治癒部分としては 25 % 以上) を「改善」と定義することとした。 (略) AMG0001-JN-101、102 試験の潰瘍の縮小率については、当時の医学専門家と協議した結果、75 % 以下の縮小 (潰瘍の治癒部分としては 25 % 以上) が認められれば測定誤差を排除した臨床意義のある最小の改善効果と判断することとなった。潰瘍治療薬の改善指標は、一般的に 50 % 縮小を指標にしているようであるが、AMG0001 の場合、外科的治療が困難で、既存薬に抵抗性 (アンメット・メデikal・ニーズ) の被験者であることから、当該医学専門家は 75 % 縮小 (潰瘍の治癒部分としては 25 % 以上) という指標を選択した。	潰瘍の改善基準の明確化に伴う記載整備のため (2.6 版から 2.7 版への改定)

該当箇所	修正前	修正後	変更理由
76 頁 11.16.1.1 目標登録被験者数の設定の背景	(略) 被験者登録期間を 2 年間に設定し、この 2 年間に集積可能な症例数を検討した。 (略)	(略) 被験者登録期間を 3 年間に設定し、この 3 年間に集積可能な症例数を検討した。 (略)	臨床研究期間の延長に伴う記載整備のため (2.8 版から 2.9 版への改定)
77 頁 11.16.1.4 目標登録被験者数の設定根拠	当該遺伝子治療臨床研究の対象は、Fontaine III 度又は IV 度 (潰瘍) の慢性動脈閉塞症 (閉塞性動脈硬化症及びビュルガー病) 患者であることから、11.16.1.2 で推計した当該遺伝子治療臨床研究における 8 施設での閉塞性動脈硬化症患者の症例集積頻度 (約 3.2 例/年)、及び 11.16.1.3 で推計した当該遺伝子治療臨床研究における 8 施設でのビュルガー病患者の症例集積頻度 (約 3.2 例/年) を加えた症例数 (約 6.4 例/年) が、8 施設で 2 年間に当該遺伝子治療臨床研究で集積可能な症例数であると推計した。 (略)	当該遺伝子治療臨床研究の対象は、Fontaine III 度又は IV 度 (潰瘍) の慢性動脈閉塞症 (閉塞性動脈硬化症及びビュルガー病) 患者であることから、11.16.1.2 で推計した当該遺伝子治療臨床研究における 8 施設での閉塞性動脈硬化症患者の症例集積頻度 (約 3.2 例/年)、及び 11.16.1.3 で推計した当該遺伝子治療臨床研究における 8 施設でのビュルガー病患者の症例集積頻度 (約 3.2 例/年) を加えた症例数 (約 6.4 例/年) が、8 施設で 3 年間に当該遺伝子治療臨床研究で集積可能な症例数であると推計した。 (略)	臨床研究期間の延長に伴う記載整備のため (2.8 版から 2.9 版への改定)
78 頁 11.16.3.2 主要評価項目	(略) (2) Fontaine IV 度の患者: 主要評価対象とした潰瘍の大きさ ($\sqrt{\text{長径} \times \text{短径}}$) が、投与前値から 75 % 以下に縮小した場合を「改善」と定義する。	(略) (2) Fontaine IV 度の患者: 主要評価対象とした潰瘍の大きさ ($\sqrt{\text{長径} \times \text{短径}}$) が、投与前値から 75 % 以下に縮小した場合 (潰瘍の治癒部分としては 25 % 以上) を「改善」と定義する。	潰瘍の改善基準の明確化に伴う記載整備のため (2.6 版から 2.7 版への改定)

該当箇所	修正前	修正後	変更理由
94 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)	(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. 「 <u>治験薬品質情報</u> 2015 年 5 月 22 日付け」 (アンジェス社、 <u>社内資料</u>)	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) (2.6 版から 2.7 版への改定)

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

「説明文書 (患者さんへ)」の変更時対比表 (第 2.3 版から第 2.4 版への改定 / 2016 年 5 月 16 日)

該当箇所	修正前	修正後	変更理由
16 頁 9 この臨床研究の参加予定期間について	この臨床研究は、先進医療 ¹⁾ の承認取得後、2年間の実施を予定しています。また、この臨床研究は以下の期間や調査から成り立っています。 (略)	この臨床研究は、先進医療 ¹⁾ の承認取得後、3年間の実施を予定しています。また、この臨床研究は以下の期間や調査から成り立っています。 (略)	臨床研究期間の延長のため
32 頁 22 臨床研究組織と研究期間について	この臨床研究は、徳島大学病院 循環器内科 教授 佐田政隆を中心とするこの研究のチームメンバーが、徳島大学病院において、研究開始日から 2 年間行います。チームメンバーは必要に応じ増減することがあります。 (略)	この臨床研究は、徳島大学病院 循環器内科 教授 佐田政隆を中心とするこの研究のチームメンバーが、徳島大学病院において、研究開始日から 3 年間行います。チームメンバーは必要に応じ増減することがあります。 (略)	臨床研究期間の延長のため

遺 伝 子 治 療 等 臨 床 研 究 計 画 変 更 報 告 書

平成28年7月6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 榮 (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

遺 伝 子 治 療 等 臨 床 研 究 計 画 変 更 概 要 書

申 請 年 月 日	2016年7月6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 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
	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 実男
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27年8月31日関厚発0831第118号により関東信越厚生局長から先進医療の届出の受理が通知されてから（実施計画書版番号：2.4版）、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。		
	＜実施計画書＞		
	版番号	改定日	改定事項
	2.5版	2015年8月21日	・ 試験物管理者の設定
	2.6版	2015年10月16日	・ AMG0001試験物概要書の改定に伴う記載整備 ・ 潰瘍の改善基準の明確化 ・ 臨床研究協力者の追加
	2.7版	2016年5月16日	・ 臨床研究期間の延長 ・ 臨床研究協力者の所属名修正
	2.5版及び2.6版への変更については、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（以下、本院審査委員会）での審査の結果、当該変更が妥当であると判断し、承認した。		
	2.7版への変更については、本院審査委員会の審査の結果、条件付き承認となった。当該条件は、同時に報告されたAMG0001の海外試験で発生した重篤有害事象に係る情報を患者説明文書に追記することであった。実施計画書の変更の必要はなかった。本院審査委員会では、当該海外安全性情報の患者説明文書の追記内容を書面審議し、2016年7月4日付で、2.7版への変更を正式承認した。		
		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新潟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><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 承認日</th></tr><tr><td>2.5版</td><td>2015年8月21日</td><td>2015年11月6日</td></tr><tr><td>2.6版</td><td>2015年10月16日</td><td>2015年12月28日</td></tr><tr><td>2.7版</td><td>2016年5月16日</td><td>（変更申請終了）</td></tr></table>			版番号	改定日	遺伝子治療臨床研究審査委員会 承認日	2.5版	2015年8月21日	2015年11月6日	2.6版	2015年10月16日	2015年12月28日	2.7版	2016年5月16日	（変更申請終了）
版番号	改定日	遺伝子治療臨床研究審査委員会 承認日													
2.5版	2015年8月21日	2015年11月6日													
2.6版	2015年10月16日	2015年12月28日													
2.7版	2016年5月16日	（変更申請終了）													
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 総括責任者以外の共同研究者の氏名及び担当する役割 2.2.1 臨床研究分担医師	試験物管理者を設定したため													
	2. 2.2.2 その他の臨床研究協力者（外部）	外部試験コーディネーター追加のため													
	3. 9 AMG0001 遺伝子治療臨床研究及び臨床試験の実施状況 11.7.2.3 AMG0001（製剤）の使用期限及び保存条件 17 参考文献等	AMG0001試験物概要書の改定に伴う記載整備のため													
	4. 11.9.1 主要評価項目 11.9.2 主要評価項目の設定根拠 11.16.3.2 主要評価項目	潰瘍の改善基準の明確化に伴う記載整備のため													

	5. 2.2.3 その他の臨床研究協力者（外部）	臨床研究協力者の所属名修正に伴う記載整備のため
	6. 11.8.2 デザインの設定根拠 11.8.3 目標登録被験者数・被験者登録期間・研究実施期間 11.8.4 目標登録被験者数の集積の可能性 11.16.1.1 目標登録被験者数の設定の背景 11.16.1.4 目標登録被験者数の設定根拠	臨床研究期間の延長に伴う記載整備のため
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2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
	大阪大学医学部附属病院	2.5版	2016年5月10日	2016年5月31日
	神戸大学医学部附属病院	2.9版	2016年5月16日	2016年6月7日
	徳島大学病院	2.9版	2016年5月16日	2016年6月6日
	愛媛大学医学部附属病院	1.5版	2016年5月16日	2016年6月3日
	佐賀大学医学部附属病院	2.8版	2016年5月16日	2016年6月1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びー病）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 (Ver2.4 から Ver2.7 への改定 / 2016 年 5 月 16 日)

版番号	改定日	改定理由
第 2.5 版	2015 年 8 月 21 日	試験物管理者の設定のため
第 2.6 版	2015 年 10 月 16 日	AMG0001 試験物概要書の改定及び潰瘍の改善基準の明確化に伴う記載整備、並びに外部試験コーディネーターの追加に伴う記載整備のため
第 2.7 版	2016 年 5 月 16 日	目標症例集積未達に伴う臨床研究期間の延長、及び臨床研究協力者（外部）の所属名称の変更に伴う記載整備のため

[illegible]

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 (続き).	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	須田 将吉 <u>試験物の管理</u> 新潟大学医学総合病院 循環器内科 医師 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、 <u>試験物の管理</u>	
2 頁 2.2.2 その他の臨床研究協力者 (外部)	(略) 檜垣 実男 (略) (記載なし)	(略) 檜垣 実男 (略) 小笹 絵美 <u>愛媛大学医学部附属病院</u> <u>循環器・呼吸器・腎高血圧内科学</u> 教授 <u>ノイエス株式会社</u> <u>試験コーディネーター</u> <u>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</u> <u>ノイエス株式会社</u> <u>試験コーディネーター</u> <u>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</u>	外部試験コーディネーター追加のため (2.5 版から 2.6 版への改定) 臨床研究協力者の所属名修正に伴う記載整備のため (2.6 版から 2.7 版への改定)

該当箇所	修正前	修正後	変更理由
40 頁 9 AMG0001 遺伝子治療臨床研究及び臨床試験の実施状況 表 3 AMG0001 の臨床試験の概要 AMG0001-JN-101 第 III 相試験 (日本) 症例数	44 例 実薬:29 例 プラセボ: 15 例	ステージ 1 44 例 実薬:29 例 プラセボ: 15 例 ステージ 2 10 例 ¹⁾	ステージ 2 の症例数を表に反映したこと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) (2.5 版から 2.6 版への改定)
40 頁 9 AMG0001 遺伝子治療臨床研究及び臨床試験の実施状況 表 3 AMG0001 の臨床試験の概要 脚注	ASO:閉塞性動脈硬化症、TAO:パーキンソン病、TP:足趾血圧、TBI:足趾/上腕血圧比	ASO:閉塞性動脈硬化症、TAO:パーキンソン病、TP:足趾血圧、TBI:足趾/上腕血圧比 1) ステージ 1 のプラセボ投与例 15 例のうち、10 例がステージ 2 の実薬投与に移行した。	ステージ 2 の症例数を表に反映したこと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) (2.5 版から 2.6 版への改定)
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 5 年間安定であり、室温 (25℃、遮光) で 48 時間安定である。 (略)	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] (略)	製剤の安定性試験の成績から、製造日より 72 か月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 (AMG0001 試験物概要書の改定に伴う変更) (2.5 版から 2.6 版への改定)

該当箇所	修正前	修正後	変更理由
49 頁 11.8.2 デザインの設定根拠	当該遺伝子治療臨床研究の対象である慢性動脈閉塞症（閉塞性動脈硬化症又はビュルガー病）のうち、Fontaine III 度（安静時疼痛）又は IV 度（潰瘍）を呈する薬物治療抵抗性で、外科的治療の適用が困難な患者は、限られている。したがって、当該遺伝子治療臨床研究の目標としている被験者登録期間である 2 年間に、目標登録症例数である 6 例を集積するためには単施設試験での症例集積の実行可能性が極めて低いことから、多施設共同臨床研究とした。 (略)	当該遺伝子治療臨床研究の対象である慢性動脈閉塞症（閉塞性動脈硬化症又はビュルガー病）のうち、Fontaine III 度（安静時疼痛）又は IV 度（潰瘍）を呈する薬物治療抵抗性で、外科的治療の適用が困難な患者は、限られている。したがって、当該遺伝子治療臨床研究の目標としている被験者登録期間である 3 年間に、目標登録症例数である 6 例を集積するためには単施設試験での症例集積の実行可能性が極めて低いことから、多施設共同臨床研究とした。 (略)	臨床研究期間の延長に伴う記載整備のため (2.6 版から 2.7 版への改定)
49～50 頁 11.8.3 目標登録被験者数・被験者登録期間・研究実施期間	(略) (2) 被験者登録期間: 2 年 当該遺伝子治療臨床研究実施計画が遺伝子治療臨床研究審査委員会に承認され、厚生労働大臣の実施の了承を得た後、病院長の実施許可が通知される。その後、先進医療 B 申請を行い、当該申請が承認された日を研究開始日とし、それから 2 年間、被験者登録を受理する。 (3) 研究実施期間: 2 年 当該遺伝子治療臨床研究実施計画が遺伝子治療臨床研究審査委員会に承認され、厚生労働大臣の実施の了承を得た後、病院長の実施許可が通知される。その後、先進医療 B 申請を行い、当該申請が承認された日を研究開始日とし、それから 2 年以内に最終被験者の研究参加を終了する。	(略) (2) 被験者登録期間: 3 年 当該遺伝子治療臨床研究実施計画が遺伝子治療臨床研究審査委員会に承認され、厚生労働大臣の実施の了承を得た後、病院長の実施許可が通知される。その後、先進医療 B 申請を行い、当該申請が承認された日を研究開始日とし、それから 3 年間、被験者登録を受理する。 (3) 研究実施期間: 3 年 当該遺伝子治療臨床研究実施計画が遺伝子治療臨床研究審査委員会に承認され、厚生労働大臣の実施の了承を得た後、病院長の実施許可が通知される。その後、先進医療 B 申請を行い、当該申請が承認された日を研究開始日とし、それから 3 年以内に最終被験者の研究参加を終了する。	臨床研究期間の延長に伴う記載整備のため (2.6 版から 2.7 版への改定)

該当箇所	修正前	修正後	変更理由
50 頁 11.8.4 目標登録被験者数の集積の可能性	アンジェス社が、国内で実施した AMG0001-JN-101 試験 (対象: ASO) 及び AMG0001-JN-102 試験 (対象: TAO) の症例集積頻度を分析した。その結果、当該遺伝子治療臨床研究への適格基準を満たし、同意取得が可能な被験者を想定したところ、2 年間に 6 例を集積するために必要な施設数を 8 施設と算定した。 したがって、当該遺伝子治療臨床研究では、目標登録被験者 6 例を被験者登録期間である 2 年間に集積する 8 施設での多施設共同臨床研究を設定していることから、目標登録被験者数の集積は可能と考える。	アンジェス社が、国内で実施した AMG0001-JN-101 試験 (対象: ASO) 及び AMG0001-JN-102 試験 (対象: TAO) の症例集積頻度を分析した。その結果、当該遺伝子治療臨床研究への適格基準を満たし、同意取得が可能な被験者を想定したところ、3 年間に 6 例を集積するために必要な施設数を 8 施設と算定した。 したがって、当該遺伝子治療臨床研究では、目標登録被験者 6 例を被験者登録期間である 3 年間に集積する 8 施設での多施設共同臨床研究を設定していることから、目標登録被験者数の集積は可能と考える。	臨床研究期間の延長に伴う記載整備のため (2.6 版から 2.7 版への改定)
53 頁 11.9.1 主要評価項目	(略) (2) Fontaine 分類 IV 度 (潰瘍) の患者の改善基準: 主要評価対象とした潰瘍の大きさ ($\sqrt{\text{長径} \times \text{短径}}$) が、投与前値から 75 % 以下に縮小した場合を「改善」と定義する。 (略)	(略) (2) Fontaine 分類 IV 度 (潰瘍) の患者の改善基準: 主要評価対象とした潰瘍の大きさ ($\sqrt{\text{長径} \times \text{短径}}$) が、投与前値から 75 % 以下に縮小した場合 (潰瘍の治癒部分としては 25 % 以上) を「改善」と定義する。 (略)	潰瘍の改善基準の明確化に伴う記載整備のため (2.5 版から 2.6 版への改定)

該当箇所	修正前	修正後	変更理由
55～56 頁 11.9.2 主要評価項目 の設定根拠	(略) (2) Fontaine 分類 IV 度の患者の改善率基準の設定根拠 (略) 既承認の慢性動脈閉塞症治療薬のプロスタグランジン E1 やアルガトロバンで用いた「長径と短径の相乗平均 ($\sqrt{\text{長径mm} \times \text{短径mm}}$)」を用い、投与前値から 75 %以下への縮小を「改善」と定義することとした。 (略) AMG0001-JN-101、102 試験の潰瘍の縮小率については、当時の医学専門家と協議した結果、75 %以下の縮小が認められれば測定誤差を排除した臨床意義のある最小の改善効果と判断することとなった。潰瘍治療薬の改善指標は、一般的に 50 %縮小を指標にしているようであるが、AMG0001 の場合、外科的治療が困難で、既存薬に抵抗性 (アンメット・メデikal・ニーズ) 専門家は 75 %縮小という指標を選択した。	(略) (2) Fontaine 分類 IV 度の患者の改善率基準の設定根拠 (略) 既承認の慢性動脈閉塞症治療薬のプロスタグランジン E1 やアルガトロバンで用いた「長径と短径の相乗平均 ($\sqrt{\text{長径mm} \times \text{短径mm}}$)」を用い、投与前値から 75 %以下への縮小 (潰瘍の治癒部分としては 25 %以上) を「改善」と定義することとした。 (略) AMG0001-JN-101、102 試験の潰瘍の縮小率については、当時の医学専門家と協議した結果、75 %以下の縮小 (潰瘍の治癒部分としては 25 %以上) が認められれば測定誤差を排除した臨床意義のある最小の改善効果と判断することとなった。潰瘍治療薬の改善指標は、一般的に 50 %縮小を指標にしているようであるが、AMG0001 の場合、外科的治療が困難で、既存薬に抵抗性 (アンメット・メデikal・ニーズ) の被験者であることから、当該医学専門家は 75 %縮小 (潰瘍の治癒部分としては 25 %以上) という指標を選択した。	潰瘍の改善基準の明確化に伴う記載整備のため (2.5 版から 2.6 版への改定)
77 頁 11.16.1.1 目標登録被験者数の設定の背景	(略) 被験者登録期間を 2 年間に設定し、この 2 年間に集積可能な症例数を検討した。 (略)	(略) 被験者登録期間を 3 年間に設定し、この 3 年間に集積可能な症例数を検討した。 (略)	臨床研究期間の延長に伴う記載整備のため (2.6 版から 2.7 版への改定)

該当箇所	修正前	修正後	変更理由
78 頁 11.16.1.4 目標登録被 験者数の設定根拠	当該遺伝子治療臨床研究の対象は、Fontaine III 度又は IV 度（潰瘍）の慢性動脈閉塞症（閉塞性動脈硬化症及びビュルガー病）患者であることから、11.16.1.2 で推計した当該遺伝子治療臨床研究における 8 施設での閉塞性動脈硬化症患者の症例集積頻度（約 3.2 例/年）、及び 11.16.1.3 で推計した当該遺伝子治療臨床研究における 8 施設でのビュルガー病患者の症例集積頻度（約 3.2 例/年）を加えた症例数（約 6.4 例/年）が、8 施設で 2 年間に当該遺伝子治療臨床研究で集積可能な症例数であると推計した。（略）	当該遺伝子治療臨床研究の対象は、Fontaine III 度又は IV 度（潰瘍）の慢性動脈閉塞症（閉塞性動脈硬化症及びビュルガー病）患者であることから、11.16.1.2 で推計した当該遺伝子治療臨床研究における 8 施設での閉塞性動脈硬化症患者の症例集積頻度（約 3.2 例/年）、及び 11.16.1.3 で推計した当該遺伝子治療臨床研究における 8 施設でのビュルガー病患者の症例集積頻度（約 3.2 例/年）を加えた症例数（約 6.4 例/年）が、8 施設で 3 年間に当該遺伝子治療臨床研究で集積可能な症例数であると推計した。（略）	臨床研究期間の延長に伴う記載整備のため（2.6 版から 2.7 版への改定）
79 頁 11.16.3.2 主要評価項目	(略) (2) Fontaine IV 度の患者: 主要評価対象とした潰瘍の大きさ（ $\sqrt{\text{長径} \times \text{短径}}$ ）が、投与前値から 75 % 以下に縮小した場合を「改善」と定義する。	(略) (2) Fontaine IV 度の患者: 主要評価対象とした潰瘍の大きさ（ $\sqrt{\text{長径} \times \text{短径}}$ ）が、投与前値から 75 % 以下に縮小した場合（潰瘍の治癒部分）としては 25 % 以上を「改善」と定義する。	潰瘍の改善基準の明確化に伴う記載整備のため（2.5 版から 2.6 版への改定）
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)	(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)	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) (2.5 版から 2.6 版への改定)

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

「説明文書 (患者さんへ)」の変更時対比表 (第 2.3 版から第 2.5 版への改定 / 2016 年 6 月 30 日)

版番号	改定日	改定理由
第 2.4 版	2016 年 5 月 16 日	臨床研究期間の延長のため
第 2.5 版	2016 年 6 月 30 日	新たな安全性情報入手のため

該当箇所	修正前	修正後	変更理由
16 頁 9 この臨床研究の参加予定期間について	この臨床研究は、先進医療 ^{※1} の承認取得後、2年間の実施を予定しています。また、この臨床研究は以下の期間や調査から成り立っています。 (略)	この臨床研究は、先進医療 ^{※1} の承認取得後、3年間の実施を予定しています。また、この臨床研究は以下の期間や調査から成り立っています。 (略)	臨床研究期間の延長のため (2.3 版から 2.4 版への改訂)
25 頁 12.2 考えられる危険性と不都合	(2) その他 AMG0001 の投与とは直接関係ありませんが、検査の際、注射に伴う細菌などによる感染、注射部位の痛み、出血、造影剤によるアレルギー反応 (嘔吐、熱、発疹) などがおこる可能性は否定できません。 (略)	(2) その他 <u>現在、AMG0001 の臨床試験は海外でも行われています。この海外の臨床試験において、AMG0001 による重篤な副作用「末梢性虚血の悪化 (足の血液の流れが更に悪くなること)」が認められました。この重篤な副作用は、これまでの臨床試験では発生しておらず、この海外の臨床試験で初めて発生しています。</u> <u>この重篤な副作用は、蜂巣炎 (皮膚とそのすぐ下の組織に生じる症状が広がりやすい細菌感染症) にかかっている患者さんに AMG0001 を投与した 4 日</u>	新たな安全性情報の入手のため (2.4 版から 2.5 版への改訂)

25 頁 12.2 考えられる危険 性と不都合 (続き)		後に発生しました。その後、この患者さんは、AMG0001 投与 14 日後に下肢の切断に至りました。この重篤な副作用は、この下肢切断により、回復しました。 この重篤な副作用は、AMG0001 投与前の慢性動脈閉塞症の症状が自然に悪化したためと推定され、AMG0001 の投与によるものではないだろうと考えられています。この日本での臨床研究では、血液、髄液、関節液など、本来は無菌である体の中の環境が菌に感染し、抗菌剤で制御することが困難な方は参加できませんので、このような副作用が起こりにくいように対策が施されています。 また、AMG0001 の投与とは直接関係ありませんが、検査の際、注射に伴う細菌などによる感染、注射部位の痛み、出血、造影剤によるアレルギー反応（嘔吐、熱、発疹）などがおこる可能性は否定できません。 (略)	
31 頁 22 臨床研究組織と研究期間について	この臨床研究は、新潟大学医学総合病院 循環器内科 教授 南野徹を中心とするこの研究のチームメンバーが、新潟大学医学総合病院において、研究開始日から 2 年間行います。 (略)	この臨床研究は、新潟大学医学総合病院 循環器内科 教授 南野徹を中心とするこの研究のチームメンバーが、新潟大学医学総合病院において、研究開始日から 3 年間行います。 (略)	臨床研究期間の延長のため (2.3 版から 2.4 版への改訂)

遺 伝 子 治 療 等 臨 床 研 究 重 大 事 態 等 報 告 書

平成 28 年 7 月 7 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ベ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 7月 1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28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	役 割
	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・副医長	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・臨床腫瘍部・講師	患者への説明及び同意の取得、患者の選定、臨床研究の実施
	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

倫理審査委員会の見解	本症例は当該遺伝子治療を実施した第一例であり（投与報告済み症例）、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。今後とも安全性の確認に留意し、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、放射線性肺臓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。これまでに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28年6月19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 性別：女性 年齢：76歳 既往歴：特記すべきなし 喫煙・飲酒歴：なし 主訴：労作時呼吸困難 <u>現病歴</u>：平成26年4月労作時呼吸困難が出現し左胸水を指摘され、胸水細胞診で悪性と診断がされた。6月に胸腔鏡下胸膜生検を施行。上皮型中皮腫の病理診断となった。 <u>臨床研究前の治療歴</u>：当初は、術前化学療法+胸膜肺全摘除術+術後胸部照射の tri-modality therapy を予定し、標準治療である Cisplatin+Pemetrexed を2コース施行したが、全身倦怠感と食思不振が著明であった。その後の手術では、広範な胸壁浸潤と大血管浸潤があり、胸膜肺全摘除が困難と判断されそのまま閉胸となった。平成27年6月に千葉大学医学部附属病院を受診。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にて、選択基準に適合すると判断された。 2. 遺伝子治療実施後の経過 平成27年8月12日、当該ウイルスベクター (Ad5CMV-NK4: 1×10^{10} virus particles) を生理食塩水に溶解して経胸壁的に胸腔内に投与した。翌日発熱37.4度をみたが、特段の対処なく数時間で解熱 (grade I)。その他、穿刺部の軽度の疼痛があったが、翌日には消失した (grade I)。その他、血液毒性、非血液毒性、肝機能障害、間質性肺炎、心電図異常等いずれもなく、アデノウイルスベクター排泄 (血液、唾液、尿) が陰性であることを複数回確認し、平成27年8月22日退院した。その後ウイルス投与後一ヶ月の諸検査でも異常はみられず、CT像による検討でSDと判断された。 千葉大学医学部附属病院退院後は、元の紹介先の主治医 (往診医) の診察を受けていた。血液検査や心電図等のデータは千葉大学に送付され、また電話等で被験者の状況を把握し、ウイルス投与後に特段の有害事象がないことを定期的に確認していた。上記医師による往診で、主に疼痛コントロールを在宅で受けており、定期的に総合病

	院でレントゲンなどの検査を受けていたが、病状の進行は比較的緩徐であった。しかし、平成28年4月頃から胸水の出現、呼吸困難の増強、全身倦怠感、全身浮腫が出現し、協和マリナホスピタル（緩和医療専門施設・兵庫県西宮市）に入院となり、平成28年6月19日同院にて永眠された。 3. 重大事態と本臨床研究との関連性 遺伝子治療による有害事象は軽微で短時間で改善し、その後当該治療に起因する所見はなく、病状は悪性中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。
その後の対応状況	当該遺伝子治療の安全性に関して：本症例を含めて8例実施しているが、胸腔内に投与されたアデノウイルスベクターの排泄は、高用量の1×10^{12} virus particles投与2例中に1例に、投与第2日目の血液より検出されたのみである。当該症例も投与第6日目には陰性化し、同一被験者の尿および唾液からは検出されていない。現在他の症例についても経過観察中である。

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。