

1 ページ目 省略

2 ページ目 省略

遺伝子治療臨床研究等研究変更概要書

申請年月日	平成30年 3 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	
	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・腎高血圧内科学）	
研究責任者以外の研究者	氏名	所属機関・部局・職	役割
	大蔵 隆文	愛媛大学大学院医学系研究科・地域救急医療学講座・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
	池田 俊太郎	愛媛大学医学部附属病院・循環器・呼吸器・腎高血圧内科学・講師	患者の選定、患者への説明及び同意の取得、臨床観察、効果判定
	西村 和久	愛媛大学医学部附属病院・循環器・呼吸器・腎高血圧内科学・講師	患者の選定、患者への説明及び同意の取得、臨床観察、効果判定
	鈴木 純	愛媛大学医学部附属病院・循環器・呼吸器・腎高血圧内科学・講師	患者の選定、患者への説明及び同意の取得、臨床観察、効果判定
	井上 勝次	愛媛大学医学部附属病院・循環器・呼吸器・腎高血圧内科学・講師	患者の選定、患者への説明及び同意の取得、臨床観察、効果判定
	八杉 巧	愛媛大学医学部附属病院・看護学専攻 基盤・実践看護学・教授	患者の選定、患者への説明及び同意の取得、臨床観察、効果判定
	樂木 宏実	大阪大学医学部附属病院・老年・高血圧内科・教授	多施設共同臨床研究における全体の総括
	南野 徹	新潟大学医歯学総合病院・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
	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。）

総 括 責 任 者	所属部局の所在地	大阪府吹田市山田丘2番15号（郵便番号：565-0871）
	所属機関・部局・職	大阪大学医学部附属病院 ・ 老年・高血圧内科 ・ 教授
	氏 名	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29年4月13日の「遺伝子治療等臨床研究計画変更報告書（実施計画書版番号：1.7版）」後、当該遺伝子治療臨床研究の実施計画書を以下の通り変更した。			
	版番号	改定日	改定事項	遺伝子治療臨床研究審査委員会 申請日
	1.8版	2017年6月5日	目標登録被験者数に係る記載整備のため	2017年10月10日
	1.9版	2018年2月22日	研究責任者の定年退職に伴う研究責任者の変更のため	2018年2月22日
	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。 ・ 目標登録被験者数に係る記載整備のため ・ 研究責任者の変更のため			
倫理審査委員会の長の職名			氏 名	
愛媛大学医学部附属病院 遺伝子治療臨床研究審査委員会・委員長 分子・機能糖尿病内科学 教授			大澤 春彦	

6. 遺伝子治療臨床研究計画変更の概要

研 究 の 区 分	治療に係る臨床研究	予防に係る臨床研究
研究の目的及び意義	当該遺伝子治療臨床研究では、代替治療が困難な慢性動脈閉塞症（閉塞性動脈硬化症又はビュルガー病）患者を対象に、AMG0001を虚血肢の筋肉内に局所投与し、安静	

	時疼痛（Fontaine 分類 III 度）及び潰瘍（Fontaine 分類 IV 度）の治療効果及び安全性を探索的に検討することを目的とする。 AMG0001 は、大阪大学により創成された血管新生促進作用を有する難治性の虚血性疾患治療薬である。大阪大学医学部附属病院において、AMG0001 を用いた末梢性血管疾患（慢性閉塞性動脈硬化症・ビュルガー病）を対象とした遺伝子治療臨床研究が 22 例で実施された。その結果、当該疾患に対する有効性が示唆され、安全性に関しても臨床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。 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	遺伝子導入方法は、以前アンジェス MG 社により実施されたバージャー病を対象とした一般臨床試験に準拠し、AMG0001 を日局生理食塩液で希釈し、対象肢の虚血部位に対して 1 部位あたり 0.5 mg ずつ 8 部位（合計 4.0 mg）に筋肉内投与する。投与は 4 週間の間隔をあけて 2 回行う。治療期 8 週間において改善傾向が認められない場合には、更に 3 回目

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。

以上の経緯からAMG0001はいまだ薬事承認に至っていないが、これまでの臨床試験の結果からは、安静時疼痛及び潰瘍の改善効果が得られることは十分に期待できると考えられる。しかし、アンジェス社では、海外での追加第III相臨床試験の実施中であり、国内で臨床試験を企業として実施する方針は当面ないという状況である。よって、今回、医師が主導する形で当該遺伝子治療臨床研究を実施し、AMG0001の末梢性血管疾患に対する安静時疼痛及び潰瘍改善効果を再検討することで、今後の開発の参考となるデータを得ることを目指している。

当該遺伝子治療臨床研究では、薬物治療抵抗性で、外科的治療の適用が困難な慢性動脈閉塞症（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。

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。

	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	2018年4月1日予定	
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
	1. 2.1 総括責任者の氏名及び 担当する役割	研究責任者の定年退職に伴う研究責任者の変更のため
	2. 2.2.1 臨床研究分担医師	研究責任者の定年退職に伴う研究責任者の変更、人事 異動、記載整備のため
	3. 11.8.3 目標登録被験者数・ 被験者登録機関・研究実施期 間	目標登録被験者数に係る記載整備のため
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、最終症例の予後調査完了まで研究を実施する。多施設共同臨床研究であるため、当該遺伝子治療臨床研究のために開設した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	目標症例6例のうち、6例に試験物AMG0001の投与が完了している。当該6例において、2017年12月21日に最終報告した佐賀大学医学部附属病院での重大事態（早期胃癌）、2017年11月21日に最終報告した愛媛大学医学部附属病院での重大事態（右下腿骨遠位部骨折、脳梗塞）及び2018年2月21日に報告した佐賀大学医学部附属病院での重大事態（急性心筋梗塞による心破裂）を除き、特段、問題となる有害事象等は認められていない。また、現在、試験物が投与されている被験者はいない。 現在、本遺伝子治療臨床研究が実施されている研究機関は、大阪大学医学部附属病院、新潟大学医学部総合病院、神戸大学医学部附属病院、徳島大学病院、愛媛大学医学部附属病院、佐賀大学医学部附属病院の6施設である。	

備 考 (共同研究機関の実施 状況等)	共同研究機関の研究進捗状況及び症例登録数を以下に示す。		
	施設名	研究進捗状況	症例登録数
	新潟大学医学部総合病院	募集終了	0例
	大阪大学医学部附属病院	予後調査終了	1例
	神戸大学医学部附属病院	追跡調査12箇月終了	1例
	徳島大学病院	1例は予後調査終了、1例は追跡調査 12箇月終了	2例
	愛媛大学医学部附属病院	追跡調査12箇月終了	1例
	佐賀大学医学部附属病院	追跡調査6箇月終了	1例
	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。

1. 用紙の大きさは、日本工業規格A列4番とすること。
2. この報告書は、正本1通及び副本2通を提出すること。
3. 字は墨・インク等を用い、楷書ではっきり書くこと。
4. 各項目数行程度で簡潔に記載すること。記載欄に記載事項のすべてを記載できない時は、その欄に「別紙（ ）のとおり」と記載し、別紙を添付すること。
5. 多施設共同臨床研究に該当する場合は、備考欄に共同研究機関における同様の変更の実施状況（実施の有無、変更時期）を記載すること。

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

「遺伝子治療臨床研究実施計画書」の変更対比表（第 1.8 版から第 1.9 版への改定 / 2018 年 2 月 22 日）

該当箇所	修正前	修正後	変更理由
1 頁 2.1 総括責任者の氏名及び担当する役割	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 遺伝子治療臨床研究実施の総合判断及び研究全体の総括	大蔵 隆文 愛媛大学大学院医学系研究科 地域救急医療学講座 教授 遺伝子治療臨床研究実施の総合判断及び研究全体の総括	愛媛大学医学部附属病院の 総括責任者の変更のため
1 頁 2.2.1 臨床研究分担医師	大蔵 隆文 愛媛大学大学院医学系研究科 地域救急医療学講座 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	(削除)	愛媛大学医学部附属病院の 総括責任者の変更のため
1 頁 2.2.1 臨床研究分担医師	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	池田 俊太郎 愛媛大学医学部附属病院 循環器センター 准教授 患者の選定、患者への説明及び同意の取得、臨床観察、効果判定	人事異動のため
1 頁 2.2.1 臨床研究分担医師	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	西村 和久 愛媛大学医学部附属病院 医療安全管理部 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	人事異動のため

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	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	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 (第二内科) 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	記載整備のため
1 頁 2.2.1 臨床研究分担 医師	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	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 (第二内科) 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	記載整備のため
1 頁 2.2.1 臨床研究分担 医師	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	八杉 巧 愛媛大学大学院医学系研究科 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	記載整備のため