

別紙様式第2

遺伝子治療臨床研究実施計画変更報告書

平成27年6月4日

厚生労働大臣 殿

(文部科学大臣)

実施施設	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：06-6879-6551) (FAX番号：06-6879-6549)
	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 金倉 譲 (職印)

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

記

遺伝子治療臨床研究の課題名	統括責任者の所属・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2の別添

遺伝子治療臨床研究実施計画変更報告概要書

(受 付 番 号)	(初 回 申 請 年 月 日)
	平 成 2 6 年 4 月 7 日

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2年間

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 	
実 施 の 場 所	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））	
総 括 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

総括責任者以外の研究者	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	大阪大学大学院連合小児発達学研究科・ 健康発達医学講座・寄附講座・教授	多施設共同研究の事務局業務
	島村 宗尚	大阪大学大学院連合小児発達学研究科・ 健康発達医学講座・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	大阪大学大学院連合小児発達学研究科・ 健康発達医学講座・寄附講座・特任助教	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・ 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

審査委員会の開催状況及び実施計画の変更を適当と認める理由

平成26年5月14日厚生労働省発科0514第1号により厚生労働大臣から実施して差し支えない旨通知されてから（実施計画書版番号: 1.2版）、本変更報告に至るまで（実施計画書版番号: 2.3版）、下表に示す実施計画書の変更が行われた。

版番号	改定日	改定理由	遺伝子治療臨床研究審査委員会承認日
第1.3版	2014年5月19日	先進医療申請時の当局事務局（厚生労働省医政局研究開発振興課）からの指摘事項に伴う記載整備のため	2014年8月21日 （迅速審査）
第2.0版	2014年8月11日	症例判定委員会に関する誤記削除及び臨床研究分担医師及び臨床研究協力者の変更に伴う記載整備のため	2014年8月21日 （迅速審査）
第2.1版	2014年9月2日	対象疾患の選定基準の明確化に伴う記載整備のため	2014年9月18日 （迅速審査）
第2.2版	2015年1月20日	臨床研究協力者の変更に伴う記載整備のため	2015年1月23日 （迅速審査）
第2.3版	2015年3月18日	臨床研究期間の延長及び臨床研究協力者の変更に伴う記載整備のため	2015年4月22日 （開催審査）

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。

- ・ 当該遺伝子治療臨床研究は先進医療Bとして実施されるが、当該申請時における当局からの指摘に応じた記載整備のため。（第1.3版への変更）
- ・ 当該遺伝子治療臨床研究デザインは、アンジェスMG社が行ったASO（閉塞性動脈硬化症）第III相試験（AMG0001-JN-101）を踏襲したものであり、当該第III相試験では症例判定委員会が設置されている。当該遺伝子治療臨床研究では症例判定委員会を設置しないが、実施計画書中の一部に当該判定に係る写真撮影、登録担当者への写真送付、及び施設保管の誤記が残ってしまった。当該誤記記載の削除のため。（第2.0版への変更）
- ・ 臨床研究分担医師及び臨床研究協力者の変更に伴う記載整備のため。（第2.0、2.2、2.3版への変更）
- ・ 当該遺伝子治療臨床研究では、慢性動脈閉塞症として閉塞性動脈硬化症及びビュルガー病を対照としているが、選択基準の「観察期間の足関節血圧の平均値が70 mmHg又はABIが0.6以下の者。」は、閉塞性動脈硬化症に特化した基準であり、ビュルガー病には適用されないことから、当該内容を明確化した記載整備のため。（第2.1版への変更）

	・ 協力医療機関の試験開始の遅延に伴う、試験期間延長の変更のため。 (第 2.3 版への変更)	
	審査委員会の長の職名	氏名
	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・委員長 大阪大学大学院医学系研究科 泌尿器科・教授	野々村 祝夫 (印)

研究の区分	遺伝子治療臨床研究	遺伝子標識臨床研究
研究の目的	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。 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。しかし現在、アンジェス社では、海外での追加第 III 相臨床試験の準備中であり、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すこととなった。	

対象疾患	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。																				
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><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>第 1.3 版</td><td>2014 年 5 月 19 日</td><td>2014 年 8 月 21 日 (迅速審査)</td></tr><tr><td>第 2.0 版</td><td>2014 年 8 月 11 日</td><td>2014 年 8 月 21 日 (迅速審査)</td></tr><tr><td>第 2.1 版</td><td>2014 年 9 月 2 日</td><td>2014 年 9 月 18 日 (迅速審査)</td></tr><tr><td>第 2.2 版</td><td>2015 年 1 月 20 日</td><td>2015 年 1 月 23 日 (迅速審査)</td></tr><tr><td>第 2.3 版</td><td>2015 年 3 月 18 日</td><td>2015 年 4 月 22 日 (開催審査)</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	第 1.3 版	2014 年 5 月 19 日	2014 年 8 月 21 日 (迅速審査)	第 2.0 版	2014 年 8 月 11 日	2014 年 8 月 21 日 (迅速審査)	第 2.1 版	2014 年 9 月 2 日	2014 年 9 月 18 日 (迅速審査)	第 2.2 版	2015 年 1 月 20 日	2015 年 1 月 23 日 (迅速審査)	第 2.3 版	2015 年 3 月 18 日	2015 年 4 月 22 日 (開催審査)
版番号	改定日	遺伝子治療臨床研究審査委員会承認日																			
第 1.3 版	2014 年 5 月 19 日	2014 年 8 月 21 日 (迅速審査)																			
第 2.0 版	2014 年 8 月 11 日	2014 年 8 月 21 日 (迅速審査)																			
第 2.1 版	2014 年 9 月 2 日	2014 年 9 月 18 日 (迅速審査)																			
第 2.2 版	2015 年 1 月 20 日	2015 年 1 月 23 日 (迅速審査)																			
第 2.3 版	2015 年 3 月 18 日	2015 年 4 月 22 日 (開催審査)																			
変更内容	実施計画書における事項	変 更 前	変 更 後																		
	1.先進医療申請時の当局事務局（厚生労働省医政局研究開発振興課）からの指摘事項に伴う記載整備 2.症例判定委員会に関する誤記削除 3.臨床研究分担医師及び臨床研究協力者の変更 4.対象疾患の選定基準の明確化 5.臨床研究期間の延長	別紙「変更対比表」の通り	別紙「変更対比表」の通り																		
変更理由	1.先進医療申請時の当局事務局（厚生労働省医政局研究開発振興課）からの指摘事項に伴う記載整備のため 2.症例判定委員会に関する誤記削除に伴う記載整備のため 3.臨床研究協力者の変更に伴う記載整備のため 4.対象疾患の選定基準の明確化に伴う記載整備のため 5.臨床研究期間の延長のため																				

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、延長する期間内に目標症例6例の集積を行う。今後の協力医療機関において試験開始されることになるが、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1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、研究結果の公表は行っていない。

(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. 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. 大学等にあつては、この報告書を、厚生労働大臣のほか文部科学大臣にも提出すること。

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

「遺伝子治療臨床研究実施計画書」の変更対比表（第 1.2 版から第 2.3 版への改定 / 2015 年 3 月 18 日）

版番号	改定日	改定理由
第 1.3 版	2014 年 5 月 19 日	先進医療申請時の当局事務局（厚生労働省医政局研究開発振興課）からの指摘事項に伴う記載整備のため
第 2.0 版	2014 年 8 月 11 日	臨床研究分担医師及び臨床研究協力者の追加に伴う記載整備のため
第 2.1 版	2014 年 9 月 2 日	対象疾患の選定基準の明確化に伴う記載整備のため
第 2.2 版	2015 年 1 月 20 日	コーディネーターの追加に伴う記載整備のため
第 2.3 版	2015 年 3 月 18 日	臨床研究期間の延長及びコーディネーターの人事異動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) 島村 宗尚 大阪大学大学院連合小児発達学研究所 健康発達医学講座・寄付講座 准教授 多施設共同研究の事務局業務	(略) 島村 宗尚 大阪大学大学院連合小児発達学研究所 健康発達医学講座・寄付講座 准教授 多施設共同研究の事務局業務 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 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	臨床研究分担医師の追加に伴う記載整備のため（1.3 版から 2.0 版への改定）

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 (続き)		永澤 元規 取得、臨床観察、効果判定 大阪大学医学部附属病院 老年・高血圧内科 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 大阪大学医学部附属病院 老年・高血圧内科 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 大阪大学医学部附属病院 老年・高血圧内科 医師 野里 陽一 取得、臨床観察、効果判定 大阪大学医学部附属病院 老年・高血圧内科 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 大阪大学医学部附属病院 老年・高血圧内科 医師 野里 聡子 取得、臨床観察、効果判定 大阪大学医学部附属病院 老年・高血圧内科 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 大阪大学医学部附属病院 老年・高血圧内科 医師 吉田 翔太 取得、臨床観察、効果判定 大阪大学医学部附属病院 老年・高血圧内科 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 大阪大学医学部附属病院 老年・高血圧内科 医師 平尾 聡美 取得、臨床観察、効果判定 大阪大学医学部附属病院 老年・高血圧内科 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 大阪大学医学部附属病院 老年・高血圧内科 医師 樋口 勝能 取得、臨床観察、効果判定 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	

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 (続き)		栗波 仁美 大阪大学大学院連合小児発達学研究所 健康発達医学講座・寄附講座 特任助教 多施設共同研究の事務局業務	
2～3 頁 2.2.2 臨床研究協力者	丸山 秩弘 大阪大学医学部附属病院 未来医療開発部 未来医療センター コーディネーター 患者の選定、患者への説明及び同意の取 得、臨床観察、効果判定の補助業務	丸山 秩弘 大阪大学医学部附属病院 未来医療開発部 コーディネーター 患者の選定、患者への説明及び同意の取 得、臨床観察、効果判定の補助業務 小林 久子 大阪大学医学部附属病院 未来医療開発部 コーディネーター 患者の選定、患者への説明及び同意の取 得、臨床観察、効果判定の補助業務 小林 万紀子 大阪大学医学部附属病院 未来医療開発部 コーディネーター 患者の選定、患者への説明及び同意の取 得、臨床観察、効果判定の補助業務 上島 暁世 大阪大学医学部附属病院 未来医療開発部 コーディネーター 患者の選定、患者への説明及び同意の取 得、臨床観察、効果判定の補助業務 武田 裕里子 大阪大学医学部附属病院 未来医療開発部 コーディネーター 患者の選定、患者への説明及び同意の取 得、臨床観察、効果判定の補助業務	臨床研究協力者の追加に伴 う記載整備のため (1.3 版か ら 2.0 版への改定)、コーデ ィネーターの追加に伴う記 載整備のため (2.1 版から 2.2 版への改定) 及びコーディ ネーターの人事異動に伴う 記載整備のため (2.2 版から 2.3 版への改定)

該当箇所	修正前	修正後	変更理由
2～3 頁 2.2.2 臨床研究協力者 (続き)		蓮池 智也 <u>大阪大学医学部附属病院 未来医療開発部 コーディネーター</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 平野 綾子 <u>大阪大学医学部附属病院 未来医療開発部 コーディネーター</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 樋口 江利子 <u>大阪大学医学部附属病院 未来医療開発部 コーディネーター</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 中村 歩 <u>大阪大学医学部附属病院 薬剤部製剤室 薬剤主任</u> <u>試験物の管理</u> 森本 啓太 <u>大阪大学医学部附属病院 薬剤部製剤室 薬剤師</u> <u>試験物の管理</u> 田邊 沙織 <u>大阪大学医学部附属病院 薬剤部製剤室 薬剤師</u> <u>試験物の管理</u>	
45 頁 11.4.1.1 選択基準	(略) (4) 観察期間の足関節血圧の平均値が 70 mmHg 又は ABI が 0.6 以下の者。	(略) (4) 投与対象肢の観察期間の足関節血圧の平均値が 70 mmHg 又は ABI が 0.6 以下の者 (ただし、ビュル	当該基準は、閉塞性動脈硬化症患者の投与対象肢に対する基準であったが、その

該当箇所	修正前	修正後	変更理由
45 頁 11.4.1.1 選択基準 (続き)	(略)	ガー病に関してはこの限りではない。 (略)	点がわかりにくい記載とな っていた。したがって当該 基準を明確化するために記 載整備した (2.0 版から 2.1 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 1 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 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)	臨床研究期間の延長に伴う 記載整備のため (2.2 版から 2.3 版への改定)
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: 1 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 1 年間に、被験者登録を 受理する。 (3) 研究実施期間: 1 年	(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 年間に、被験者登録を 受理する。 (3) 研究実施期間: 2 年	臨床研究期間の延長に伴う 記載整備のため (2.2 版から 2.3 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(続き)	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1年以内に最終被験者の研究参加を終了する。	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。	
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、1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1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、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。	臨床研究期間の延長に伴う記載整備のため(2.2版から2.3版への改定)
56 頁 11.9.1.1 主要評価項目の評価方法	(略) 潰瘍は、前観察期開始時、前観察期2週後、1回目投与8週後、及び1回目投与12週後(又は中止時)に写真撮影する。写真撮影の際は、スケールを添え、常に同一方向、同一角度から撮影する。撮影した写真は、被験者識別コードと撮影日を記載し、実施施設で保管する。前観察期開始時は2枚撮影し、1枚は症例登録担当者に送付し、もう1枚は実施施設で保管	(略) 潰瘍は、前観察期開始時、前観察期2週後、1回目投与8週後、及び1回目投与12週後(又は中止時)に写真撮影する。写真撮影の際は、スケールを添え、常に同一方向、同一角度から撮影する。撮影した写真は、被験者識別コードと撮影日を記載し、実施施設で保管する。その他、観察日においても、可能な限り写真撮影を実施する。	当該記述はアンジェス MG が行った ASO (閉塞性動脈硬化症) 第 III 相試験 (AMG0001-JN-101) を踏襲したものであるが、本臨床試験では症例判定委員会を設置しないため、記載整備を行った(1.3版から2.0版

該当箇所	修正前	修正後	変更理由
56 頁 11.9.1.1 主要評価項目 の評価方法 (続き)	する。その他、観察日においても、可能な限り写真撮影を実施する。 潰瘍の計測及び写真撮影の詳細は「潰瘍の計測及び写真撮影の手順書」に従う。 11.9.2 主要評価項目の設定根拠	潰瘍の計測及び写真撮影の詳細は「潰瘍の計測及び写真撮影の手順書」に従う。 11.9.2 主要評価項目の設定根拠	への改定)
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1年間に設定し、この1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)	臨床研究期間の延長に伴う 記載整備のため (2.2 版から 2.3 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1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)	臨床研究期間の延長に伴う 記載整備のため (2.2 版から 2.3 版への改定)
84 頁 11.20 当該遺伝子治療 臨床研究の総括報告 書の作成	研究責任者は、臨床研究の中止又は終了後、速やかに臨床研究総括報告書を作成し、病院長に提出する。	研究責任者は、臨床研究の中止又は終了後、速やかに臨床研究総括報告書を作成し、病院長に提出する。 また、先進医療通知に基づき、先進医療の書式を	先進医療申請時の当局事務局 (厚生労働省医政局研究開発振興課) からの指摘事項に伴う記載整備のため

該当箇所	修正前	修正後	変更理由
84 頁 11.20 当該遺伝子治療臨床研究の総括報告書の作成 (続き)		用いた総括報告書を厚生労働省研究開発振興課に提出する。	(1.2 版から 1.3 版への改定)
91 頁 15 利益相反	総括責任者及び当該遺伝子治療臨床研究に係る臨床研究分担医師の当該遺伝子治療臨床研究の利害関係については、大阪大学大学院医学系研究科・医学部 臨床研究利益相反審査委員会の承認を得て、当該遺伝子治療臨床研究の利害関係についての公平性を維持する	総括責任者、本臨床研究に係る臨床研究分担医師及びアーンジェスMG社の当該遺伝子治療臨床研究の利害関係については、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の承認を得て、当該遺伝子治療臨床研究の利害関係についての公平性を維持する。 アーンジェスMG社の本臨床研究の役割は、試験物 AMG0001、AMG0001 の開発情報及び本臨床研究の業務委託費用の提供であり、本臨床研究に係るモニタリング、データマネジメント、統計解析、総括報告書作成、品質管理、監査業務等のデータを取扱う業務及び品質管理・品質保証業務には関与しない。	先進医療申請時の当局事務局 (厚生労働省医政局研究開発振興課) からの指摘事項に伴う記載整備のため (1.2 版から 1.3 版への改定)
全体	その他、誤字、誤記の修正を図る記載整備を行った。		

別紙様式第2

遺伝子治療臨床研究実施計画変更報告書

平成27年6月15日

厚生労働大臣 殿
(文部科学大臣)

実施施設	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) (FAX番号：078-382-5050)
	代表者 役職名・氏名	神戸大学医学部附属病院 (職印) 病院長 藤澤 正人

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

記

遺伝子治療臨床研究の課題名	統括責任者の所属・職・氏名
慢性動脈閉塞症（閉塞性動脈硬化症及びビュルガー病）を対象とした AMG0001 の筋肉内投与による遺伝子治療	神戸大学医学部附属病院 循環器内科 教授 平田 健一

別紙様式第2の別添

遺 伝 子 治 療 臨 床 研 究 実 施 計 画 変 更 報 告 概 要 書

(受 付 番 号)	(初 回 申 請 年 月 日)
	平 成 2 7 年 2 月 2 6 日

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 2 年間

総括責任者	所属部局の所在地	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 	
実施の場所	所 在 地	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 兵庫県神戸市中央区楠町 7 丁目 5-2（郵便番号 650-0017） 電話番号 078-382-5846	
総括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

総括責任者以外の研究者	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
	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

審査委員会の開催状況及び実施計画の変更を適当と認める理由	平成 27 年 3 月 27 日厚生労働省発科 0327 第 4 号により厚生労働大臣から実施して差し支えない旨通知されてから（実施計画書版番号:2.3 版）、本変更報告に至るまで（実施計画書版番号:2.6 版）、下表に示す実施計画書の変更が行われた。			
	版番号	改定日	改定理由	遺伝子治療臨床研究審査委員会承認日
	第 2.4 版	2015 年 2 月 13 日	臨床研究協力者追加に伴う記載整備のため	2015 年 2 月 26 日 (持ち回り審査)
	第 2.5 版	2015 年 3 月 23 日	臨床研究期間の延長及び臨床研究分担医師の削除に伴う記載整備のため	2015 年 4 月 13 日 (持ち回り審査)
	第 2.6 版	2015 年 5 月 25 日	臨床研究協力者の追加に伴う記載整備のため	2015 年 6 月 3 日 (持ち回り審査)
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。 - 臨床研究協力者追加に伴う記載整備のため。（第 2.4 版への変更） - 臨床研究期間の延長及び臨床研究分担医師の削除に伴う記載整備のため。（第 2.5 版への変更） - 臨床研究協力者の追加に伴う記載整備のため。（第 2.6 版への変更）				

氏名	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細胞応用医学分野特命教授	青井 貴之 

研究の区分	遺伝子治療臨床研究	遺伝子標識臨床研究
研究の目的	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。 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。しかし現在、アンジェス社では、海外での追加第 I II 相臨床試験の準備中であり、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すこととなった。	

対象疾患	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。		
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。		
	版番号	改定日	遺伝子治療臨床研究審査委員会承認日
	第2.4版	2015年2月13日	2015年2月26日 (持ち回り審査)
	第2.5版	2015年3月23日	2015年4月13日 (持ち回り審査)
	第2.6版	2015年5月25日	2015年6月3日 (持ち回り審査)
変更内容	実施計画書における事項	変 更 前	変 更 後
	1.臨床研究協力者追加 2.臨床研究期間の延長 3.臨床研究分担医師の削除	別紙「変更対比表」のとおり	別紙「変更対比表」のとおり
変更理由	1. 臨床研究協力者追加のため 2. 臨床研究期間の延長に伴う記載整備のため 3. 臨床研究分担医師退職のため		
今後の研究計画	大阪大学と同様、神戸大学、佐賀大学について、先進医療実施申請を行っている。残りの協力機関である5施設（新潟大学、愛媛大学、徳島大学、名古屋大学、川崎医科大学）についても、遺伝子治療臨床研究実施計画の申請及び先進医療実施申請を行い、残り5例の臨床研究を行う。		
これまでの研究結果及び研究結果の公表状況	1.これまでの研究結果 大阪大学にてビュルガー病の患者1例への投与と最終評価が完了し、現在は追跡調査を行っている。なお、重大な事態は発生していない。 2.公表状況 なし		

(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. 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. 大学等にあつては、この報告書を、厚生労働大臣のほか文部科学大臣にも提出すること。

慢性動脈閉塞症（閉塞性動脈硬化症及びびュルガー病）を対象とした AMG0001 の筋肉内投与による遺伝子治療
「遺伝子治療臨床研究実施計画書」の変更対比表（Ver.2.3 から Ver.2.5 への改定 / 2015 年 3 月 23 日）

版番号	改定日	改定理由
ver.2.4	13, February 2015	臨床研究協力者追加のため
ver.2.5	23, March 2015	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 2.2.1 臨床研究分担 医師	(略) 小西明英 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 (略)	— (削除)	臨床研究分担医師退職のため (Ver.2.4 から Ver.2.5 への 改定)
1～2 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	臨床研究協力者追加のため (Ver.2.3 から Ver.2.4 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びュルガー病）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	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びュルガー病）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	臨床研究期間の延長に伴う 記載整備のため（Ver.2.4 か ら Ver.2.5 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 (続き)	療臨床研究の目標としている被験者登録期間である 1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)	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)	
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: 1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1年間に、被験者登録を 受理する。 (3) 研究実施期間: 1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1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: 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年間に、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。	臨床研究期間の延長に伴う 記載整備のため (Ver.2.4 か ら Ver.2.5 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	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	臨床研究期間の延長に伴う 記載整備のため (Ver.2.4 か ら Ver.2.5 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)	得が可能な被験者を想定したところ、1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1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。	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。	
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1年間に設定し、この1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)	臨床研究期間の延長に伴う記載整備のため (Ver.2.4 から Ver.2.5 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びびュルガー病) 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施設でのびュルガー病患者の症例集積頻度 (約6.4例/年) が、8施設で1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びびュルガー病) 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施設でのびュルガー病患者の症例集積頻度 (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)	臨床研究期間の延長に伴う記載整備のため (Ver.2.4 から Ver.2.5 への改定)

以上

別紙様式第2

遺伝子治療臨床研究実施計画変更報告書

平成 27 年 6 月 15 日

厚生労働大臣 殿
(文部科学大臣)

実施施設	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：0952-31-6511)
	代表者 役職名・氏名	佐賀大学医学部附属病院 (職印) 病院長 森田 茂樹



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

記

遺伝子治療臨床研究の課題名	統括責任者の所属・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2の別添

遺 伝 子 治 療 臨 床 研 究 実 施 計 画 変 更 報 告 概 要 書

(受 付 番 号)	(初 回 申 請 年 月 日)
	平 成 2 7 年 2 月 2 6 日

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 2 年間

総 括 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)
実 施 の 場 所	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 佐賀市鍋島五丁目 1 番 1 号 （郵便番号 849-8501） 電話番号 0952-31-6511	
総 括 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
	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
	高木 寛子	佐賀大学医学部附属病院循環器内科 事務補佐員	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
	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

総括責任者以外の研究者	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
	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 實男	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
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

審査委員会の開催状況及び実施計画の変更を適当と認める理由

平成27年3月27日厚生労働省発科0327第5号により厚生労働大臣から実施して差し支えない旨通知されてから（実施計画書版番号: 2.3 版）、本変更報告に至るまで（実施計画書版番号: 2.6 版）、下表に示す実施計画書の変更が行われた。

版番号	改定日	改定理由	遺伝子治療臨床研究審査委員会承認日
第2.4 版	2015 年 2 月 23 日	臨床研究協力者追加に伴う記載整備のため	2015 年 2 月 23 日 (院長報告)
第2.5 版	2015 年 4 月 1 日	事務補佐員の所属変更及び臨床研究期間の延長に伴う記載整備のため	2015 年 5 月 15 日 (書面会議)
第2.6 版	2015 年 4 月 22 日	臨床研究分担医師の変更に伴う記載整備のため	2015 年 5 月 26 日 (遺伝子治療臨床研究審査委員会委員長決裁)

	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。 - 臨床研究協力者追加に伴う記載整備のため。（第2.4版への変更） - 事務補佐員の所属変更及び臨床研究期間の延長に伴う記載整備のため。（第2.5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。（第2.6版への変更）	
	審査委員会の長の職名 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	氏名 木村 晋也 

研究の区分	遺伝子治療臨床研究	遺伝子標識臨床研究
研究の目的	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。[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] 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。しかし現在、アンジェス社では、海外での追加第 III 相臨床試験の準備中であり、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すこととなった。	
対象疾患	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。	

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><td>版番号</td><td>改定日</td><td>遺伝子治療臨床研究審査委員会承認日</td></tr><tr><td>第 2.4 版</td><td>2015 年 2 月 23 日</td><td>2015 年 2 月 23 日 (院長報告)</td></tr><tr><td>第 2.5 版</td><td>2015 年 4 月 1 日</td><td>2015 年 5 月 15 日 (書面会議)</td></tr><tr><td>第 2.6 版</td><td>2015 年 4 月 22 日</td><td>2015 年 5 月 26 日 (遺伝子治療臨床研究審査委員会委員長決裁)</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	第 2.4 版	2015 年 2 月 23 日	2015 年 2 月 23 日 (院長報告)	第 2.5 版	2015 年 4 月 1 日	2015 年 5 月 15 日 (書面会議)	第 2.6 版	2015 年 4 月 22 日	2015 年 5 月 26 日 (遺伝子治療臨床研究審査委員会委員長決裁)
版番号	改定日	遺伝子治療臨床研究審査委員会承認日													
第 2.4 版	2015 年 2 月 23 日	2015 年 2 月 23 日 (院長報告)													
第 2.5 版	2015 年 4 月 1 日	2015 年 5 月 15 日 (書面会議)													
第 2.6 版	2015 年 4 月 22 日	2015 年 5 月 26 日 (遺伝子治療臨床研究審査委員会委員長決裁)													
変更内容	実施計画書における事項	変 更 前	変 更 後												
	1.臨床研究協力者追加 2.事務補佐員の所属変更及び臨床研究期間の延長 3.臨床研究分担医師の変更	別紙「変更対比表」のとお り	別紙「変更対比表」のとお り												
変更理由	1.臨床研究協力者追加のため 2.事務補佐員の所属変更及び臨床研究期間の延長に伴う記載整備のため 3.臨床研究分担医師の変更に伴う記載整備のため														
今後の研究計画	大阪大学と同様、神戸大学、佐賀大学について、先進医療実施申請を行っている。残りの協力機関である5施設（新潟大学、愛媛大学、徳島大学、名古屋大学、川崎医科大学）についても、遺伝子治療臨床研究実施計画の申請及び先進医療実施申請を行い、残り5例の臨床研究を行う。														
これまでの研究結果及び研究結果の公表状況	1.これまでの研究結果 大阪大学にてビュルガー病の患者1例への投与と最終評価が完了し、現在は追跡調査を行っている。なお、重大な事態は発生していない。 2.公表状況 なし														

(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. 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（ ）のとおりに」と記載し、別紙を添付すること。
5. 大学等にあつては、この報告書を、厚生労働大臣のほか文部科学大臣にも提出すること。

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

「遺伝子治療臨床研究実施計画書」の変更対比表（Ver.2.3 から Ver.2.6 への改定 / 2015 年 4 月 22 日）

版番号	改定日	改定理由
ver.2.4	23, February 2015	臨床研究協力者追加のため
ver.2.5	1, April 2015	事務補佐員の所属変更及び臨床研究期間の延長に伴う記載整備のため
ver.2.6	22, April 2015	臨床研究分担医師の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 頁	尾山 純一	尾山 純一	臨床研究分担医師の変更に伴う記載整備のため (Ver.2.5 から Ver.2.6 への改定)
2.2.1 臨床研究分担医師	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 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	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 堀地 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	

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	
1 頁 2.2.2 臨床研究協力 者	—	高木 寛子 佐賀大学医学部附属病院循環器内科 事務補佐員 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 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	臨床研究協力者追加のため (Ver.2.3 から Ver.2.4 への改定) 及び事務補佐員の所属 変更に伴う記載整備のため (Ver.2.4 から Ver.2.5 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 1 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 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)	臨床研究期間の延長に伴う 記載整備のため (Ver.2.4 から Ver.2.5 への改定)
49～50 頁 11.8.3 目標登録被験 者数・被験者登録期	(略) (2) 被験者登録期間: 1 年 当該遺伝子治療臨床研究実施計画が遺伝子治療臨床	(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	臨床研究期間の延長に伴う 記載整備のため (Ver.2.4 から Ver.2.5 への改定)

該当箇所	修正前	修正後	変更理由
間・研究実施期間	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1年間、被験者登録を受理する。 (3) 研究実施期間: 1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1年以内に最終被験者の研究参加を終了する。	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。	
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、1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1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、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。	臨床研究期間の延長に伴う記載整備のため (Ver2.4 から Ver2.5 への改定)
77 頁 11.16.1.1 目標登録被	(略) 被験者登録期間を1年間に設定し、この1年間に集	(略) 被験者登録期間を2年間に設定し、この2年間に集	臨床研究期間の延長に伴う記載整備のため (Ver2.4 から

該当箇所	修正前	修正後	変更理由
験者数の設定の背景	積可能な症例数を検討した。 (略)	積可能な症例数を検討した。 (略)	Ver.2.5 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びびュルガー病）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6.4例/年）を加えた症例数（約9.6例/年）が、8施設で1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びびュルガー病）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6.4例/年）を加えた症例数（約9.6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)	臨床研究期間の延長に伴う記載整備のため (Ver.2.4 から Ver.2.5 への改定)

以上