

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	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	<input checked="" type="checkbox"/> 該当	<input type="checkbox"/> 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）		
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	

	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
	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	<ul style="list-style-type: none"> 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	<ul style="list-style-type: none"> 臨床研究分担医師の変更
	1.5版	2016年5月16日	<ul style="list-style-type: none"> 臨床研究期間の延長
	<p>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。</p> <ul style="list-style-type: none"> 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	<p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p>	
対象疾患及びその選定理由	<p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p>	

実 施 方 法	<p>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。</p> <p>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パ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。</p>													
変 更 時 期	<p>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。</p> <table border="1" data-bbox="464 954 1426 1155"> <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>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> </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	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	<p>研究計画書における 該 当 箇 所</p> <p>※詳細は別紙「新旧対照表」を参照のこと。</p> <p>1. 2.2.1 臨床研究分担医師</p> <p>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</p> <p>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</p>	<p>変更の概要及びその理由</p> <p>臨床研究分担医師の所属変更に伴う記載整備のため</p> <p>AMG0001試験物概要書の改定に伴う記載整備のため</p> <p>潰瘍の改善基準の明確化に伴う記載整備のため。</p>												

	<p>4.</p> <p>11.8.2 デザインの設定根拠</p> <p>11.8.3 目標登録被験者数・被験者登録期間・研究実施期間</p> <p>11.8.4 目標登録被験者数の集積の可能性</p> <p>11.16.1.1 目標登録被験者数の設定の背景</p> <p>11.16.1.4 目標登録被験者数の設定根拠</p>	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	<p>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。</p>	
これまでの研究結果及び研究結果の公表状況	<p>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。</p>	

備考 (共同研究機関の実施状況等)	<p>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。</p>			
	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
	<p>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。</p>			

(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	池田 俊太郎 (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 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 <u>基礎・実践看護学</u> 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) 八杉 巧	(略) 八杉 巧	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

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
<p>50 頁 11.8.2 デザインの設定根拠</p>	<p>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)</p>	<p>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)</p>	<p>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）</p>

該当箇所	修正前	修正後	変更理由
<p>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</p>	<p>(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。</p>	<p>(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。</p>	<p>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)</p>

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	<p>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。</p> <p>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。</p> <p>(略)</p>	<p>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。</p> <p>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。</p> <p>(略)</p>	<p>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)</p>
54 頁 11.9.1 主要評価項目	<p>(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。</p> <p>(略)</p>	<p>(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。</p> <p>(略)</p>	<p>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)</p>

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	<p>(略)</p> <p>(2) Fontaine 分類 IV 度の患者の改善率基準の設定根拠</p> <p>(略)</p> <p>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。</p> <p>(略)</p> <p>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。</p>	<p>(略)</p> <p>(2) Fontaine 分類 IV 度の患者の改善率基準の設定根拠</p> <p>(略)</p> <p>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 (潰瘍の治癒部分としては 25%以上) を「改善」と定義することとした。</p> <p>(略)</p> <p>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。</p>	<p>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)</p>

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)	(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 (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	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 (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 檜垣実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 檜垣実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


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	<input checked="" type="checkbox"/> 該当 <input type="checkbox"/> 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	
研 究 機 関	氏 名	佐田 政隆	
	所 在 地	徳島県徳島市蔵本町2丁目50-1（郵便番号：770-8503）	
研 究 責 任 者 以 外 の 研 究 者	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)	
	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施計画書を以下の通り変更した。		
	版番号	改定日	改定事項
	2.6版	2015年7月23日	・臨床研究分担医師、協力者の変更
	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
	2.8版	2016年4月1日	・臨床研究分担医師の変更
	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
<p>遺伝子治療臨床研究審査委員会承認日</p> <p>2015年9月8日</p> <p>2015年11月13日</p> <p>2016年5月13日</p> <p>2016年6月6日</p>			
<p>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。</p> <p>・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）。</p>			

	<ul style="list-style-type: none"> 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	<p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p>	
対象疾患及びその選定理由	<p>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。</p> <p>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。</p> <p>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</p>	

	することは妥当であると考えている。																
実施方法	<p>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的に 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。</p> <p>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。</p>																
変更時期	<p>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。</p> <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															

	<p>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</p>	潰瘍の改善基準の明確化に伴う記載整備のため。
	<p>6. 2.2.3 その他の臨床研究協力者（外部）</p>	臨床研究協力者の所属名修正に伴う記載整備のため
	<p>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</p>	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	<p>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。</p>	
これまでの研究結果及び研究結果の公表状況	<p>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。</p>	

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（Ver.2.5 から Ver.2.9 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 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 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)	<p>岩瀬 俊 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</p> <p>發知 淳子 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</p> <p>伊勢 孝之 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</p> <p>松浦 朋美 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</p> <p>坂東 左知子 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</p> <p>高木 恵理 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</p>	<p>(削除)</p> <p>(削除)</p> <p>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</p> <p>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</p> <p>(削除)</p> <p>(削除)</p>	

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 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 高島 啓 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 (記載なし)	(略) 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 (略) (削除) (削除) 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	

該当箇所	修正前	修正後	変更理由
<p>2 頁</p> <p>2.2.2 臨床研究協力者</p>	<p>(記載なし)</p>	<p>2.2.2 <u>臨床研究協力者</u></p> <p><u>坂本久美子</u></p> <p><u>徳島大学病院</u> <u>薬剤部 薬品情報室長</u> <u>試験物の管理</u></p> <p><u>濱 紗央理</u></p> <p><u>徳島大学大学院医歯薬学研究部</u> <u>循環器内科学 技術補佐員</u> <u>患者の選定、患者への説明及び同意の取得、臨床観察、効果判定の補助業務</u></p>	<p>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)</p>
<p>2～3 頁</p> <p>2.2.3 その他の臨床研究協力者 (外部)</p>	<p>2.2.2 その他の臨床研究協力者 (外部)</p> <p>(略)</p> <p>檜垣 實男</p> <p>愛媛大学医学部附属病院 腎臓・高血圧内科 教授</p> <p>(略)</p>	<p>2.2.3 その他の臨床研究協力者 (外部)</p> <p>(略)</p> <p>檜垣 實男</p> <p>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</p> <p>(略)</p>	<p>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)</p> <p>臨床研究協力者の所属名修正に伴う記載整備のため (Ver.2.7 から Ver.2.8 への改定時の記載漏れ) (2.8版から2.9版への改定)</p>

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:パージャヤー病、TP:足趾血圧、TBI:足趾/上腕血圧比	ASO:閉塞性動脈硬化症、TAO:パージャヤー病、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
<p>50 頁</p> <p>11.8.2 デザインの設定根拠</p>	<p>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。</p> <p>(略)</p>	<p>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。</p> <p>(略)</p>	<p>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）</p>

該当箇所	修正前	修正後	変更理由
<p>50 頁</p> <p>11.8.3 目標登録被験者数・被験者登録期間・研究実施期間</p>	<p>(略)</p> <p>(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。</p> <p>(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。</p>	<p>(略)</p> <p>(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。</p> <p>(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。</p>	<p>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)</p>

該当箇所	修正前	修正後	変更理由
<p>50 頁 11.8.4 目標登録被験者数の集積の可能性</p>	<p>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、同意取得が可能なる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。</p> <p>(略)</p> <p>(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。</p> <p>(略)</p>	<p>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、同意取得が可能なる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。</p> <p>(略)</p> <p>(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。</p> <p>(略)</p>	<p>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)</p>
<p>54 頁 11.9.1 主要評価項目</p>	<p>(略)</p> <p>(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。</p> <p>(略)</p>	<p>(略)</p> <p>(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。</p> <p>(略)</p>	<p>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)</p>

該当箇所	修正前	修正後	変更理由
<p>55～56 頁 11.9.2 主要評価項目 の設定根拠</p>	<p>(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・メデイカル・ニーズ) の被験者であることから、当該医学</p>	<p>(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 (<u>潰瘍の治癒部分としては 25%以上</u>) 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 (<u>潰瘍の治癒部分としては 25%以上</u>) 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・メデイカル・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 (<u>潰瘍の治癒部分としては 25%以上</u>) という指標を選択した。</p>	<p>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)</p>

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) (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)」の変更対比較 (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
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 <u>2</u> 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 <u>3</u> 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

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	<input checked="" type="checkbox"/> 該当 <input type="checkbox"/> 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	

	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 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	<p>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。</p> <p><実施計画書></p>		
	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	
<p>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。</p> <p>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。</p>			
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
<p>研究の目的及び意義</p>	<p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p>	
<p>対象疾患及びその選定理由</p>	<p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p>	

実 施 方 法	<p>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。</p> <p>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。</p>													
変 更 時 期	<p>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。</p> <table border="1" data-bbox="459 947 1422 1149"> <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>2.5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> </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	2.5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 ※詳細は別紙「新旧対照表」を参照のこと。	研究計画書における 該 当 箇 所	変更の概要及びその理由												
	1. 2.2 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.2.4 から Ver.2.7 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

該当箇所	修正前	修正後	変更理由
1 頁	小澤 拓也	小澤 拓也	試験物管理者を設定したため（2.4 版から 2.5 版への改定）
2.2.1 臨床研究分担医師	柳川 貴央 池上 龍太郎 須田 将吉	柳川 貴央 池上 龍太郎	患者の選定、患者への説明及び同意の取得、臨床観察、効果判定、 新潟大学医学総合病院 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、 新潟大学医学総合病院 循環器内科 特任助教 試験物の管理 患者の選定、患者への説明及び同意の取得、臨床観察、効果判定、 新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、 新潟大学医学総合病院 循環器内科 医師

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> 新潟大学医歯学総合病院 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 實男 愛媛大学医学部附属病院 腎臓・高血圧内科 教授 (略) (記載なし)	(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) 小笹 絵美 ノイエス株式会社 <u>試験コーディネーター</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 ノイエス株式会社 <u>試験コーディネーター</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	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) <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) (2.5 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ヵ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
<p>49頁 11.8.2 デザインの設定根拠</p>	<p>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)</p>	<p>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)</p>	<p>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)</p>
<p>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</p>	<p>(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。</p>	<p>(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。</p>	<p>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)</p>

該当箇所	修正前	修正後	変更理由
<p>50 頁 11.8.4 目標登録被験者数の集積の可能性</p>	<p>アーンジェス社が、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。</p>	<p>アーンジェス社が、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。</p>	<p>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)</p>
<p>53 頁 11.9.1 主要評価項目</p>	<p>(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)</p>	<p>(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)</p>	<p>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)</p>

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	<p>(略)</p> <p>(2) Fontaine 分類 IV 度の患者の改善率基準の設定根拠</p> <p>(略)</p> <p>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。</p> <p>(略)</p> <p>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的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・メディカル・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。</p>	<p>(略)</p> <p>(2) Fontaine 分類 IV 度の患者の改善率基準の設定根拠</p> <p>(略)</p> <p>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 (潰瘍の治癒部分としては 25%以上) を「改善」と定義することとした。</p> <p>(略)</p> <p>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的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・メディカル・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。</p>	<p>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)</p>
77 頁 11.16.1.1 目標登録被験者数の設定の背景	<p>(略)</p> <p>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。</p> <p>(略)</p>	<p>(略)</p> <p>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。</p> <p>(略)</p>	<p>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)</p>

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) (2.5 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一病) 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、 <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 (2.3 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。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)

<p>25 頁 12.2 考えられる危険 性と不都合 (続き)</p>		<p>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)</p>	
<p>31 頁 22 臨床研究組織と研究期間について</p>	<p>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)</p>	<p>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)</p>	<p>臨床研究期間の延長のため (2.3版から2.4版への改訂)</p>