

与実験（最大投与量： $4.35 \times 10^{10}$  vg）では脾臓、心臓、肝臓、卵巣へのベクターゲノムの取込みは認められなかった。

## ⑥ 患者以外の人に遺伝子が導入される可能性

本研究では血友病の臨床研究に比べて極めて少ない量のベクターを局所に投与することから、ベクターを投与した患者から有意な量のベクター排出がみられる可能性は低いと考えられる。しかしながらベクターが排出された場合には、本研究の対象となる患者以外に感染する可能性を否定することはできない。ベクター拡散の可能性を最小限にするために、本研究の対象患者はベクター投与後一定の方法で隔離する。また、患者の尿、便、血液および唾液はPCR法でベクターDNAが陰性になるまで検査する（「9-(5)-④. 臨床検査および観察項目」を参照のこと）。なお、本研究の対象患者は女性では閉経期以降の患者、男性では治療後には子供をもうけることを希望しない患者としている。

## ⑦ 染色体内へ遺伝子が組み込まれる場合の問題点

AAVベクターは遺伝子が導入された細胞の染色体に組み込まれる可能性があるが、その確率や程度は著しく低いものと推定される。宿主細胞のDNAに組みこまれた結果として最も懸念されるのは、外来遺伝子の挿入によりがん遺伝子が活性化したり、がん抑制遺伝子が不活化されたりすることで発がんの危険性が高まることである。遺伝子導入の結果として染色体内へ遺伝子が組み込まれる可能性は完全には否定できないが、極めて低いものと思われる。また、今回遺伝子導入の標的とするのは非分裂細胞と考えられるニューロンであることから、遺伝子を導入した細胞が腫瘍化する危険性は低いものと考えられる。

## ⑧ がん原性の有無

これまでのところ野生型のAAVやAAVベクターを原因とする腫瘍発生の報告はなく、がん原性はないものと考えられる。

## (2) 遺伝子産物の安全性

AADCは正常でも線条体内のドパミンニューロン終末に存在する酵素である。この酵素はL-dopaをドパミンに変換する働きを有するので、原料であるL-dopaの供給がなくてはドパミンを産生することはできない。したがって本臨床研究では、L-dopaの投与量を調節することで線条体内のドパミン濃度が過剰とならないように制御することが可能であり、遺伝子発現における安全性は高いと考えられる。また、ドパミンの他にAADCにより5-HTPを基質としてセロトニンが生成されるが、内因性の5-HTPは少量であり、AADCの過剰発現が起こっても生成されるセロトニンの量は生理的範囲内であると予想されるため、これによる副反応は生じないと考えられる。

## (3) 細胞の安全性

AAVベクターはHEK293細胞（ヒト胎児腎細胞由来の5型アデノウイルスによる形質転換株）に3種類のプラスミドをトランスフェクションして製造される。このHEK293細胞はベクターを製造するAvigen社およびGenzyme社において厳密に品質管理がなされている。

### ① 培養細胞の純度

HEK293 細胞は Avigen 社において希釈法によって AAV ベクターに適したクローンが選択され、品質管理試験が施行されている。細菌、真菌、マイコプラズマ、ウイルス等による汚染の有無については専門の検査会社（BioReliance Corp. (Rockville, MD)）にてテストされ、安全性が確認されている。実際に細菌および真菌については直接培地に接種してコントロールとの比較試験を行いサンプルからはいかなる細菌、真菌の発現を認めず安全であることが確認された。マイコプラズマに関しては寒天培地による検出法および Vero 細胞による培養試験のいずれでも検出されず安全であることが確認された。ウイルスについては *in vitro*、*in vivo* でウイルスの増殖試験を行ったがウイルスの感染を示す徴候は検出されず HEK293 細胞の安全性が確認された。また細胞の培養に用いられている培地、FBS などは全て FDA の基準を満たすものである。

## ② 細胞の遺伝子型、表現型の安全性

いくつかの細胞内酵素（lactate dehydrogenase, glucose-6-phosphate dehydrogenase, malate dehydrogenase, nucleoside phosphorylase）の発現パターンを電気泳動法によって比較し、他種の細胞の混入の有無をテストし、混入を認めないことを確認している。また実際ベクター作製にはマスターセルバンクからの継代数が 4 から 20 までの HEK293 細胞を用いており、表現型が安定していると考えられる時期の細胞をベクター作製に使用している。

## ③ 被験者に投与する細胞の安全性

被験者にはこの HEK293 細胞は投与されない。AAV ベクターの精製の過程でこの HEK293 細胞は破碎、除去される。その残留物に関しては必要に応じ適切な純度試験が設定される。

## (4) AAV 以外のウイルスベクターに起因する重篤な有害事象

これまで臨床遺伝子治療における重篤な有害事象の例は 2 つ報告されている。1 つはアデノウイルスベクター全身投与を受けた患者が死亡した例、もう 1 つはレトロウイルスベクターによる治療を受けた免疫不全症患者に白血病が発症した事例である。

### ① アデノウイルスベクターによる全身性炎症反応症候群（1999 年、米国）

1997 年米国ペンシルベニア大学にて、アデノウイルスベクター肝動脈内投与によるオルニチントランスカルバミラーゼ（OTC）欠損症の遺伝子治療が始まった。ベクター量を漸増しつつ臨床試験を継続していたところ、第 18 例目の患者（18 歳、男性）が血液凝固異常と多臓器不全を起こし 4 日後に死亡した<sup>38)</sup>。この症例では、多量のアデノウイルス全身投与により患者の自然免疫系が強く活性化され、全身性炎症反応症候群（SIRS）と呼ばれる重篤な状態に陥った。一方、より低いベクター量を投与した先行 16 例および本患者と同用量を用いた第 17 例目でもこのような副作用は起こらなかったことから、SIRS の発症には宿主側の要因も寄与していると考えられる<sup>39)</sup>。動物実験においても、ウイルス投与量の増加に伴う免疫反応の増大は直線的ではなく、SIRS 発症の予測は難しいことが示されている<sup>40) 41)</sup>。

### ② レトロウイルスベクターによる白血病（2002-2005 年、フランス）

X 連鎖重症複合免疫不全症（X-SCID）は、サイトカイン受容体コモンガンマ鎖（ $\gamma c$ ）遺伝子の変異により細胞性および液性免疫が高度に障害される疾患である。1999 年からフランスでレトロウイルスベクターを用いた X-SCID の遺伝子治療が始まり、大半の患者が免疫能を獲得して通常の生活を送れるよ

うになった。ところが、同国で治療を受けた患者 15 名のうち、約 3 年後に 3 名が T リンパ性白血病を発症し、1 名が死亡した。2002 年に発症した 2 例では、患者染色体中の LMO2 原がん遺伝子の近傍にレトロウイルスが組み込まれ、その異常活性化ががん化の引き金となった<sup>42)</sup>。最近報道された白血病第 3 例目についての詳細は不明だが、LMO2 とは異なる部位へのベクター組み込みによるらしい<sup>43)</sup>。レトロウイルスベクターによる挿入発がんの危険性は従来から指摘されてきたが、これまで世界中でレトロウイルスが投与された数千名の患者のうち実際に発がんに至ったのはフランスでの X-SCID の事例だけである。細胞のがん化には複数の遺伝子異常が蓄積するの必要があり、1 個の原がん遺伝子活性化だけでは不十分である。X-SCID の場合、治療用の  $\gamma c$  遺伝子自体が強力な T リンパ球増殖作用を持つという特殊事情が重なって白血病を発症したと考えられる<sup>44)</sup>。

本臨床試験が上記と異なる点

上記有害事象①を引き起こしたアデノウイルスは、現在臨床で用いられている遺伝子治療ベクターの中では最も免疫原性・炎症惹起性が強く、全身投与については特に慎重を期すべきであるが、死亡した患者の術前の状態は必ずしも良好ではなかったようである。一方、アデノ随伴ウイルス (AAV) は野生型にも病原性がなく、免疫原性もアデノウイルスに比べて格段に弱い。しかも、パーキンソン病に対する本遺伝子治療では脳内の線条体に限局してベクターを注入するので、血管内にベクターを注射するのに比べて、全身の反応はさらに出にくいと考えられる (注 1)。

一方、本臨床試験では以下に掲げるいくつかの理由から、上記有害事象②のようなベクター挿入発がんの危険性は極めて小さいと考えられる。第一に、ベクター化した AAV には、染色体に遺伝子を組み込む力は殆どない。第二に、ベクターを投与する脳内の大部分の細胞、特に標的となる神経細胞は既に増殖能力を失っている。一部の造血系由来の細胞 (ミクログリアなど) は分裂能力を有しているが、2 型 AAV はこれらの細胞に殆ど感染できない。第三に、本ベクターで発現させる AADC には、細胞増殖促進やアポトーシス抑制などのシグナル伝達機能がなく、X-SCID 遺伝子治療における  $\gamma c$  遺伝子の作用とは根本的に異なる。以上の点から、AADC 発現 AAV ベクターが患者の同一細胞染色体の複数個所に組み込まれて発がんに至る可能性は非常に小さいと予想される。

注 1: ただし、大動物における AAV の急性毒性の閾値は今のところ不明である。サルへの AAV8 門脈内投与自験例では、少なくとも  $1 \times 10^{12}$  vg/kg までは明らかな副作用は観察されなかった。

一方サルへのアデノウイルス投与については、 $5 \times 10^{12}$  vg/kg を越えると急性毒性を示すが<sup>45)</sup>、死亡した患者 (Jessie Gelsinger) はこれよりも少ない投与量 ( $6 \times 10^{11}$  vg/kg) であった。

## (5) これまでに実施された臨床試験における成績

これまで 2 型 AAV ベクターを用いた遺伝子治療臨床研究として、米国で 12 種類の疾患に対して合計 30 のプロトコールが提唱されている {Office of Biotechnology Activities, NIH, USA による<sup>46)40)</sup>。このうちパーキンソン病に対しては、以下のような 3 種類の臨床研究が行われている。いずれも primary outcome を safety assessment とした、phase I non-randomized, open label, uncontrolled, single group assignment study である。2006 年 4 月の米国神経学会で公表された結果では、これまでに AADC の 3 例、GAD の 12 例、CERE120 の 6 例にベクターの投与が行われ、AAV-hAADC-2 投与例で術後すぐに軽快した頭痛を生じた以外に有害事象は報告されていない。

導入遺伝子	Aromatic L-amino acid decarboxylase (AADC)	Glutamic acid decarboxylase (GAD)	Neurturin (CERE-120)
遺伝子の性状	ドパミン合成系の酵素	抑制性神経伝達物質 GABAの合成酵素	神経栄養因子
ベクター投与量	低用量群 $9 \times 10^{10}$ 中用量群 $3 \times 10^{11}$ 高用量群 $9 \times 10^{11}$ (vector genomes)	低用量群 $3.5 \times 10^9$ 中用量群 $1.0 \times 10^{10}$ 高用量群 $3.5 \times 10^{10}$ (particles)	低用量群 $2 \times 10^{11}$ 高用量群 $8 \times 10^{11}$ (vector genomes)
予定症例数	15 (各群5)	12 (各群4)	12 (各群6)
投与経路	定位脳手術	定位脳手術	定位脳手術
投与部位	両側の被殻	片側の視床下核	両側の被殻
評価	臨床症状 (UPDRS, 患者日記, GDS, MMSE, Hoehn & Yahr) FMT-PET, MRI	臨床症状 (CAPIT, UPDRS) FDG-PET	臨床症状 (UPDRS, 患者日誌など) $^{18}\text{F}$ -dopa PET
予定観察期間	5年間 FMT-PETは、ベクター投与1ヶ月後と6ヶ月後	1年間	1年間
2006年4月に米国神経学会 (AAN) で公表された結果 (資料5)	低用量群の3名に遺伝子導入を行った。それぞれ術後1、3、6ヶ月の時点で、患者日記による評価で症状の改善がみられた。FMT-PETでは、平均15%のFMTの取込みの増加が認められた。術後すぐに軽快した頭痛があったが、重篤な副作用は認めない。	12症例に遺伝子導入完了。11例で6ヶ月後の評価まで終了。安全性に問題はなかった。FDG-PETで、期待された効果 (淡蒼球内節と視床VL核におけるFDGの取込み減少と大脳皮質運動野の取込みの増加) が認められた。	低用量群の6例に遺伝子導入を完了。2-17ヶ月の観察期間において、副作用は認められなかった。

UPDRS: Unified Parkinson's Disease Rating Scale, GDS: Geriatric Depression Scale (Mood Assessment Scale -Short Form), MMSE: Mini Mental State Examination, CAPIT: Core Assessment Program for Intracerebral Transplantations, FMT: [ $^{18}\text{F}$ ] Fluoro-metatyrosine, FDG: [ $^{18}\text{F}$ ] Fluoro-deoxyglucose

パーキンソン病以外に、頭蓋内への2型AAVベクター注入を行った遺伝子治療としては、Canavan病の小児に対して欠損した酵素の遺伝子を発現するAAVベクターを大脳に投与した結果が最近報告され<sup>47)41)</sup>、特段の副作用を認めることなくプロトコールが遂行されている。

嚢胞性線維症の治療を目指した臨床研究では、合計7つのプロトコールが実施されている。いずれも2型AAVベクターを経気道的に投与するもので、結果が既に報告されている4つのプロトコールにおい

て合計 80 例に対して最大で  $1 \times 10^{13}$  vg 相当量が使用されているが、ベクター自体の毒性による副作用は見出されていない<sup>48) 42) 49) 43) 50) 44) 51) 45)</sup>。体内へのベクターの注入に基づく治療法としては、血友病 B の遺伝子治療を目指して骨格筋<sup>52) 46) 53) 47)</sup>ならびに肝臓<sup>24)</sup>を標的とするプロトコールが実施された。血友病 B に対して、肝臓への遺伝子導入を行った 2 例で軽度の肝逸脱酵素の一過性上昇が認められたが、その他の副作用は認められていない。体内への注入を行った臨床研究は全て第 I 相試験であるが、これらの報告をまとめると以下のようなになる。

対象疾患	血友病 B	血友病 B	Canavan 病
標的組織	骨格筋	肝臓	大脳皮質
ベクター投与量	$2 \times 10^{11}$ , $6 \times 10^{11}$ , $1.8 \times 10^{12}$ (vg/kg)	$8 \times 10^{10}$ , $4 \times 10^{11}$ , $2 \times 10^{12}$ (vg/kg)	$8 \times 10^{11}$ , $1 \times 10^{12}$ (vg, 総投与量)
投与経路・投与部位	大腿・下腿部骨格筋への直接注入	カテーテルによる肝動脈内注入	頭蓋骨 6 箇所を開窓し脳実質内に注入 (定位脳手術)
症例数	8 例	7 例	10 例
年齢 (平均)	23-67 (39)	20-63 (34)	2.0-6.8 (4.1)
観察期間	1 年以上	1 年以上 (平均 2 年以上)	1 年以上 (平均 2 年以上)
その他特記事項	5 例で注入部に軽度の一過性の痛みまたは血腫。 全例で AAV キャプシドに対する中和抗体価の著明な上昇。	2 例で治療後に軽度の肝逸脱酵素の一過性上昇。 全例で AAV キャプシドに対する中和抗体価の著明な上昇	3 例で AAV キャプシドに対する中和抗体価の軽度の上昇

血友病 B に対する遺伝子治療では骨格筋・肝臓のいずれを標的とした場合においても全例で 2 型 AAV に対する中和抗体価の著明な上昇が認められた。Canavan 病を対象とした場合の中和抗体価の上昇は血友病 B の場合に比べて軽度であった。これは中枢神経系に対する遺伝子導入法の場合には①ベクター量が数十分の程度であること、②ベクターが中枢神経内に留まっていれば免疫反応は起こりにくいこと、などによるものと考えられる。2 型 AAV に対する中和抗体価は健常人においても一定の割合で認められるものであり、かつベクターの有効性に著しい影響はおよぼしていないことから、有害事象としての副作用には該当しないと考えられる。以上の報告を総括すると、2 型 AAV ベクターの臨床的安全性に関してはこれまでのところ特段の疑念は見出されていない。

なお、2 型以外の AAV に由来するベクターを使用した遺伝子治療臨床研究はこれまで報告されていない。

## 8 遺伝子治療臨床研究の実施が可能であると判断した理由

以下の理由により本臨床研究は実施可能と判断される。

- ① 米国において、2 型 AAV ベクターを使用した血友病や嚢胞性線維症に対する臨床試験が行われて

おり、これまで2型 AAV ベクターに起因する副作用は報告されていない。

- ② 薬物治療で十分な効果が得られなくなった進行した病期のパーキンソン病患者に対しても、本研究と同様なプロトコールにより、本研究と同じく Avigen 社から供給された2型 AAV ベクターを使用した臨床試験が2004年12月に既に開始されている。また、2型 AAV ベクターを使用して抑制性神経伝達物質の合成酵素（GAD）遺伝子を視床下核に導入する臨床試験も2003年8月から行われている。さらに、神経栄養因子 *neurturin* 遺伝子を搭載した2型 AAV ベクターを使用した臨床試験も開始されている。これまで、副作用は報告されていない。
- ③ 申請者らは、パーキンソン病のモデル動物を使用して、前臨床試験を行っており、効果と安全性を確認している。特に、パーキンソン病患者と同様の症状を呈する MPTP サルにおいて運動障害の改善効果が得られている。
- ④ 申請者らは、AAV ベクターを使用した多くの研究を行っており、ベクターの扱いに習熟している。
- ⑤ 申請者らは、パーキンソン病患者に対して視床下核の深部電気刺激を施行しており、定位脳手術の手技を確立している。

以上のことから、本研究の実施は理論的にも、実質的にも可能と思われる。

## 9 遺伝子治療臨床研究の実施計画

### (1) 遺伝子治療臨床研究を含む全体の治療計画

本研究は抽出を行わない患者間用量比較オープン試験であり、臨床試験の第 I/II 相に相当する。

#### 9-(1)-1 研究の目的

本研究の主要評価項目は、進行期パーキンソン病患者被殻内への AAV-hAADC-2 注入療法の安全性である。副次評価項目は、①AAV-hAADC-2 注入療法の有効性であり、その判定は症状日誌、臨床的評価、服用する L-dopa の必要量に基づいて行う。かつ、②被殻注入 AAV-hAADC-2 の発現量も副次評価項目とし、FMT-PET によって判定する。

#### 9-(1)-2 AAV-hAADC-2 の投与方法

進行期パーキンソン病患者の線条体(被殻)に、定位脳手術の手法によって AAV-hAADC-2 を注入する。対象患者は1群3例で2群を予定している。AAV-hAADC-2 の注入量は全体で200 $\mu$ L(第1群)または600 $\mu$ L(第2群)とし、被殻内の4個所に分けて注入する。具体的には片側の被殻あたり2個所、両側で計4個所に各々50 $\mu$ L(第1群)または150 $\mu$ L(第2群)を注入する。第1群での注入量(vector genomes: vg)は1症例あたり $3 \times 10^{11}$  vgとし、第2群では第1群の3倍量である $9 \times 10^{11}$  vgを注入する。具体的な注入法は表2に示す。なお、副作用が生じた場合には、必要に応じてその群の症例数を増やし、安全性の評価を強化する。注入治療後の安全性の評価および治療効果の判定に関しては、各群とも同じとする。

表2 ベクターの群別投与量

群	症例数	総用量 (vg)	注入速度 ( $\mu$ L/min)
1	3	$3 \times 10^{11}$	1
2	3	$9 \times 10^{11}$	3

#### 9-(1)-3 前治療薬および併用薬

Screening の 8 週間以前より服用している薬を前治療薬、screening visit において患者が承諾書に署名した日以降に使用した薬を併用薬とする。

ドパミン受容体遮断作用を有する薬剤、抗てんかん薬、免疫抑制剤、抗凝固薬、抗血小板薬、他の治療薬は screening visit の 8 週間前より本研究が終了するまで原則として使用してはならない。抗パ薬は screening visit の 8 週間前より Visit 9 (Month 6) まで変更してはならない。ただし遺伝子治療後に抗パ薬の効果が過剰になった場合には L-dopa を減量する。

#### 9-(1)-4 対象患者

対象は自治医科大学附属病院あるいはその関連病院に通院中の、進行期パーキンソン病患者 6 症例とする。

#### 9-(1)-5 評価項目 (資料 2)

- ① 一般身体所見 (バイタルサインを含む)
- ② 神経学的所見
- ③ 有害事象
- ④ 抗パーキンソン病薬 (L-dopa) の必要量
- ⑤ 併用薬
- ⑥ 臨床検査 (血液検査、生化学検査、免疫検査、PCR 分析、尿検査)

血液検査	赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、MCV、MCH、MCHC、白血球数、好中球数、リンパ球数、単球数、好酸球数、好塩基球数、血小板数
凝固検査	PT、aPTT、INR、フィブリノゲン
生化学検査	BUN、クレアチニン、Na、K、Cl、Mg、P、Ca、血糖、総蛋白、アルブミン、総ビリルビン、GOT (AST)、GPT (ALT)、Al-P、GGT ( $\gamma$ GTP)
免疫検査	PMBC、AAV 抗体
PCR 分析	連続 3 検体が陰性になるまで、採取と分析を継続する。
尿検査	女性に対しては、念のため妊娠反応を検査する。

- ⑦ 心電図
- ⑧ 脳の PET スキャン
- ⑨ 脳の MRI スキャン

- ⑩ 患者の記載する症状日誌  
症状を「ジスキネジアを伴う ON」、「ジスキネジアを伴わない ON」、「部分的な OFF」、「完全な OFF」に分類して評価
- ⑪ ON と OFF における UPDRS  
ON は抗パーキンソン病薬の効果が最大限発揮されているときとする。OFF は抗パーキンソン病薬を 12 時間休薬後の症状とする。ただし 12 時間の休薬に耐えられない場合は、耐えられる最大休薬時間後の評価とし、研究中をとおして基準を変えないこととする。
- ⑫ Hoehn & Yahr の重症度
- ⑬ Geriatric Depression Scale (GDS) の short form
- ⑭ Mini-Mental State Examination (MMSE)

#### 9-(1)-6 評価スケジュール (添付資料 6)

### (2) 被験者の選択基準および除外基準

総括責任者は、研究を開始するに先立ち、対象者が選択基準に適合し除外基準に適合しないこと、インフォームドコンセントが得られていることを確認しなくてはならない。対象者は、研究にエントリーする前に、以下に示す選択基準の全ての項目を満たし、かつ除外基準のいずれにも該当しないものとする。

#### 9-(2)-1 選択基準

- ① 「厚生省特定疾患：神経変性疾患調査研究班（1995 年度）の診断基準」を満たす特発性パーキンソン病で、初期には L-dopa が有効であり、また他の神経変性疾患を示唆する所見を認めない患者
- ② 治療時点での年齢は 75 歳以下
- ③ 発症年齢は 40 歳以上
- ④ L-dopa による 5 年以上の治療歴を有する
- ⑤ 治療開始時の OFF state での Hoehn & Yahr の重症度が IV 度
- ⑥ UPDRS のスコアの合計 (OFF state) が 20～80 点
- ⑦ ドパミン治療に対する反応が明らかで、on と off で UPDRS-III (運動スコア) の改善が明らかであること。具体的にはドパミン治療によって UPDRS-III が 8 点以上改善する
- ⑧ 耐え難い運動合併症、具体的には UPDRS-IV の項目 B (症状の日内変動) のスコアが 3～7 であり、適切な薬物療法によっても満足できる治療効果が得られず、定位脳手術が可能な患者
- ⑨ 女性の場合は閉経していること。男性の場合子供をつくらないことに同意すること (ただし、遺伝子治療前に精子を凍結保存し、その精子を使用して子供をつくる場合はこの規定に該当しない)
- ⑩ 治療後の頻回の診察を含め、研究に必要な条件を守ることが可能なこと
- ⑪ 研究に参加する前の少なくとも 2 ヶ月間、パーキンソン病治療薬を変更しないこと
- ⑫ 患者本人から、インフォームドコンセントが得られること

#### 9-(2)-2 除外基準

- ① 脳血管障害、抗精神病薬や毒物への暴露、脳炎等の病歴によって、あるいは進行性核上性麻痺や

小脳症状、錐体路徴候、自律神経徴候、認知症、幻覚や妄想などの症状によって、あるいはラクナー梗塞や中脳被蓋部の萎縮、橋と小脳の萎縮などの magnetic resonance imaging (MRI) 所見によって、二次性あるいは非典型的パーキンソニズムであることが示唆される患者

- ② 過去 6 ヶ月以内に、日に 3 時間以上続く強く激しいジスキネジアの病歴を有する患者
- ③ 既にパーキンソン病に対する定位脳手術（淡蒼球凝固術、視床凝固術、脳深部刺激）を実施済みの患者
- ④ MMSE（Mini-Mental State Examination）で 20 点以下、あるいは神経心理検査で認知症と診断される患者
- ⑤ 過去 6 ヶ月以内に幻覚や妄想を認めた患者、統合失調症あるいは affective disorder の病歴のある患者
- ⑥ 脳血管障害をはじめ、明らかな心血管系疾患を有する患者
- ⑦ 脳内の悪性新生物、臨床的に明らかな神経疾患（例えば年齢相応でない、明らかな脳萎縮）
- ⑧ 5 年以内の、治療済みの皮膚がんを除くその他の悪性腫瘍の病歴
- ⑨ コントロールされていない高血圧、具体的には収縮期血圧 160 mmHg 以上
- ⑩ 血液凝固異常症、あるいは抗凝固療法が必要な患者
- ⑪ 臨床的に明らかな免疫異常症（例えば免疫抑制薬が必要な症例）
- ⑫ GDS（Geriatric Depression Scale）の short scale が 10 点以上、抗うつ薬服薬中は 5 点以上
- ⑬ MAO-A 阻害薬、あるいは抗精神薬を服薬中
- ⑭ MRI が撮影できない患者
- ⑮ FMT-PET で異常所見を認めない症例
- ⑯ AAV-2 に対する中和抗体価が高い患者（1：1200 以上）
- ⑰ 閉経前の女性、子供をもうけることを希望する男性、ただし遺伝子治療前に精子を凍結保存し、その精子を用いて子供をもうける場合は該当しない
- ⑱ 3 年以内に痙攣発作の既往のある患者、抗てんかん薬を服薬中の患者、あるいは脳波検査でてんかん性の異常を認める患者
- ⑲ 重篤な薬物アレルギーの既往のある患者
- ⑳ 過去 6 ヶ月以内に、本臨床研究、他の臨床研究、治験のいずれかに参加したことのある患者
- ㉑ 以下の管理不良な疾患を合併する患者
  - a) 高度な腎障害患者（血清クレアチニン > 2.0 mg/dl かつ BUN > 25 mg/dl）
  - b) 高度な肝障害（AST/GOT あるいは ALT/GPT が正常域上限の 2.5 倍以上）
  - c) 管理不良な糖尿病患者（随時あるいは食後血糖値 > 200 mg/dl かつヘモグロビン A1c > 9 %）
- ㉒ その他、主任研究者が本研究の対象として不適当と判断した患者

### 9-(2)-3 対象者の参加取りやめ

全ての対象者は研究のいかなる時点においても、不利益を被ることなく、研究への参加を取りやめることができる。この場合であっても、安全性に関する経過観察は、対象者に受け入れ可能な方法で実施すべきものとする。

対象者が参加を取りやめた場合、次の基準にしたがって他の対象者に振り替えることとする。

- ① 対象者が遺伝子導入以前に参加を取りやめた場合、次の対象者に振り替える。

- ② 対象者が遺伝子導入後に参加を取りやめた場合、次の対象者への振り替えは行わない。しかしながら、安全性に関する経過観察は継続する。

### (3) 被験者の同意の取得方法

本研究に参加する候補者は、自治医科大学附属病院あるいはその関連病院への通院患者の中から募集する。募集に当たっては、この臨床治療研究についての情報を、それらの病院に勤務する神経内科医に広く提供する。被験者に対しては臨床治療研究実施医師より、「パーキンソン病遺伝子治療の臨床研究参加のしおり」(資料3)を基にして十分な説明を行う。さらに、研究実施医師と利害関係のない自治医科大学附属病院のコーディネーター(治験推進室の薬剤師あるいは看護師)が、研究実施医師とは独立してわかりやすく説明を行い、文書による同意を得ることとする。

### (4) 実施期間および目標症例数

実施期間は、厚生労働大臣の承認後、自治医科大学附属病院病院長による開始承認の日から、最終登録症例にベクターを投与した時点から9ヶ月後までとする。ただし、5年後までは有効性・安全性に関して一定の評価を行い、さらに10年後まで安全性に関して長期フォローする。

目標症例数は6例とする。副作用が生じた場合には、必要に応じてその群の症例数を増やし、安全性の評価を強化する。治療後の評価に関しては各群とも同じとする。

### (5) 遺伝子治療臨床研究の実施方法

#### ① 対照群の設定方法

本研究は無作為抽出を行わない患者間用量比較オープン試験であり、対照群の設定は行わない。

#### ② 遺伝子導入方法(安全性および有効性に関する事項を除く)

被験者は治療開始10日前(Day -10)に自治医科大学附属病院に入院する。遺伝子の導入は定位脳手術によって線条体(被殻)内へ直接注入する。全ての外科的な手技は、運動異常症に対して行われる大脳基底核を目標とした定位・機能神経外科手術の標準的な手技にしたがうものとする。原則として、手術は全身麻酔下に行う。全身麻酔の方法は、麻酔科医と相談の上、ラリングアルマスクを用いた気道確保等、安全かつ最も侵襲の少ないと思われる方法を選択する。AAV-hAADC-2を注入する目標となる被殻は手術に先立って撮影したMRI画像上で同定する。具体的には、自治医科大学附属病院において通常使用しているRadionics社製CRW-FN定位脳手術装置ならびにImage Fusion softwareを含む定位脳手術支援ソフトウェアStereo Planを用いてワークステーション上に表示されるMRI画像の中で、AAV-hAADC-2の注入点となる被殻内の2個所のポイントを決定する。2個所の目標点は、被殻の中心に近い背外側より十分に離れていることを条件として、患者本人の画像上で手術中に決定する。

頭蓋骨にあけるburr holeは1側につき1つとし、そこから2トラックの刺入路で先の2つの目標部位にAAV-hAADC-2を注入する。Burr holeの位置は通常の視床や視床下核を目標とする定位脳手術で穿頭する位置とし、Hair lineより後方でBregmaの前方、正中より約4cmを目安とするが、撮像したMRI画像で脳表およびAAV-hAADC-2注入部位までの経路に存在する血管構造を避けるように適宜移動する。穿刺には定位脳手術装置に取り付けたmicromanipulatorを用い、Avigen Device Cannulaを直接、目標点に刺入する。先端が目標に達していることは、Cアームを用いたレントゲン透視で確認する。

AAV-hAADC-2を含む溶液は、専用のシリンジポンプを用いて1 $\mu$ l/min(第1群)または3 $\mu$ l/min(第

2 群) の速度で 50 分かけて注入する。1 個所の注入が終了したら、cannula を引き抜き、同じ burr hole から、2 番目の注入目標点に新たな cannula を刺入する。1 個所目と同様に AAV-hAADC-2 を含む溶液を注入後、対側も全く同じように、1 つの burr hole から 2 個所の被殻内の目標部位に AAV-hAADC-2 を含む溶液を注入する。4 個所の注入が完了したら、cannula を抜去した後、通常の穿頭手術同様に出血がないことを確認して、皮膚を縫合閉鎖する。定位脳手術用フレームを取り外して麻酔覚醒後、直ちに頭部 CT スキャンを撮影し、血腫などの合併症の有無を確認する。定位脳手術装置をはじめとする手術に用いた器具は、ウイルスの核酸に対する不可逆的アルキル化作用を有するエチレンオキシドガスを用いて十分に滅菌する。

### ③ 前処置および併用療法の有無

通常の全身麻酔時に行う処置の他には特に前処置を行わない。薬物療法、特に L-dopa の投与が本治療では必須であるので、必ず併用する。抗パ薬の投与量は screening visit の 8 週間前から、評価 9 (Month 6) までは変更しない。ただし遺伝子治療後に抗パ薬の効果が過剰になった場合は L-dopa を減量する。なお適切なリハビリテーションは随時行って良いこととする。

### ④ 検査項目および観察項目

遺伝子導入手術後 2 週間 (Day 14) までは入院することとする。患者は添付資料 6 に示したスケジュールにしたがって評価と臨床検査を受ける (表)。ベクター投与直後 3 日間は個室に隔離し、外出・外泊は認めない。なお投与後 3 日目の時点で PCR 法による検査でベクター DNA を認める場合には、ベクター DNA が陰性になるまで個室への隔離期間を延長する。陰性になれば、スケジュールにしたがって外来における観察を受けることとする。

PET スキャンは Base line (Day -10~-1)、評価 3 (Day 28)、評価 9 (Month 6) に実施する。その結果によって、それぞれの用量ごとにどれだけの AADC が発現したかを予測することが可能である。

このほか治療前後の検査で特記すべきことは、ベクター排泄の検討と AAV ベクターに対する免疫反応の評価を行うことである。まずベクターの排泄量を調べるため、患者の血液を、screening visit、Day 1~3 の連続 3 日間採取して PCR でベクター DNA を調べる。その後は、ベクター DNA が検出されなくなるまで評価ごとに採取・検査する。AAV カプシド蛋白質に対する抗体は、screening visit、評価 2 (Day 14)、評価 9 (Month 6) に患者の血清を採取して測定する。

#### **Screening** 手術 (遺伝子の注入) 前 8 週間以内

インフォームドコンセント、病歴の聴取、一般身体所見 (バイタルサインを含む)、神経所見  
UPDRS の評価 ON で part I~IV、OFF で part II と III (part III はそれぞれビデオ撮影)  
Hoehn & Yahr、MMSE、GDS (Mood Assessment Scale - Short Form)  
服薬中の抗パーキンソン病薬、その他の併用薬、症状日誌の記録トレーニング  
臨床検査 (血液、生化学、PMBC、AAV 抗体)、心電図

#### **Baseline** 手術直前の評価 (Day -10~Day -1)。対象者は自治医科大学附属病院脳神経センターに入院する。

一般身体所見 (バイタルサインを含む)、神経所見  
UPDRS の評価 ON で part I~IV、OFF で part II と III (part III はそれぞれビデオ撮影)

服薬中の抗パーキンソン病薬、その他の併用薬、症状日誌の確認、有害事象  
PET scan、頭部 MRI 検査、臨床検査（凝固検査、尿検査）

**手術**

(Day 0)

一般身体所見（バイタルサインを含む）、神経所見  
服薬中の抗パーキンソン病薬、その他の併用薬、有害事象  
頭部 MRI 検査

**評価 1**

(Day 7 ± 2 days) 入院中の評価

一般身体所見（バイタルサインを含む）、神経所見  
服薬中の抗パーキンソン病薬、その他の併用薬、有害事象  
臨床検査（血液、生化学）

**評価 2**

(Day 14 ± 3 days) 入院中の評価

一般身体所見（バイタルサインを含む）、神経所見  
UPDRS の評価 ON で part II と III のみ評価  
服薬中の抗パーキンソン病薬、その他の併用薬、有害事象  
頭部 MRI 検査  
臨床検査（血液、生化学、PMBC、AAV 抗体）

<1年目の経過観察開始>

**評価 3**

(Day 28 ± 5 days) Month 1

一般身体所見（バイタルサインを含む）、神経所見  
UPDRS の評価 ON で part I~IV、OFF で part II と III（part III はそれぞれビデオ撮影）  
Hoehn & Yahr  
服薬中の抗パーキンソン病薬、その他の併用薬、症状日誌の確認、有害事象  
PET scan、頭部 MRI 検査  
臨床検査（血液、生化学、PMBC、尿検査）

**評価 4**

(Day 42 ± 5 days)

一般身体所見（バイタルサインを含む）、神経所見  
服薬中の抗パーキンソン病薬、その他の併用薬、有害事象

**評価 5**

(Day 56 ± 5 days) Month 2

一般身体所見（バイタルサインを含む）、神経所見  
UPDRS の評価 ON で part II と III のみ評価  
服薬中の抗パーキンソン病薬、その他の併用薬、症状日誌の確認、有害事象

**評価 6**

(Month 3 ± 7 days)

一般身体所見（バイタルサインを含む）、神経所見

UPDRS の評価 ON で part I~IV、OFF で part II と III (part III はそれぞれビデオ撮影)  
Hoehn & Yahr

服薬中の抗パーキンソン病薬、その他の併用薬、症状日誌の確認、有害事象  
臨床検査 (血液、生化学、PMBC)

評価 7

(Month 4 ± 7 days)

一般身体所見 (バイタルサインを含む)、神経所見  
服薬中の抗パーキンソン病薬、その他の併用薬、症状日誌の確認、有害事象

評価 8

(Month 5 ± 7 days)

一般身体所見 (バイタルサインを含む)、神経所見  
服薬中の抗パーキンソン病薬、その他の併用薬、症状日誌の確認、有害事象

評価 9

(Month 6 ± 7 days)

一般身体所見 (バイタルサインを含む)、神経所見  
UPDRS の評価 ON で part I~IV、OFF で part II と III (part III はそれぞれビデオ撮影)  
Hoehn & Yahr、MMSE、GDS (Mood Assessment Scale -Short Form)  
服薬中の抗パーキンソン病薬、その他の併用薬、症状日誌の確認、有害事象  
PET scan、頭部 MRI 検査  
臨床検査 (血液、生化学、PMBC、AAV 抗体、尿検査)

評価 10

(Month 7 ± 7 days)

一般身体所見 (バイタルサインを含む)、神経所見  
服薬中の抗パーキンソン病薬、その他の併用薬、症状日誌の確認、有害事象

評価 11

(Month 8 ± 7 days)

一般身体所見 (バイタルサインを含む)、神経所見  
服薬中の抗パーキンソン病薬、その他の併用薬、症状日誌の確認、有害事象

評価 12

(Month 9 ± 7 days)

一般身体所見 (バイタルサインを含む)、神経所見  
服薬中の抗パーキンソン病薬、その他の併用薬、症状日誌の確認、有害事象

評価 13

(Month 10 ± 7 days)

一般身体所見 (バイタルサインを含む)、神経所見  
服薬中の抗パーキンソン病薬、その他の併用薬、症状日誌の確認、有害事象

評価 14

(Month 11 ± 7 days)

一般身体所見 (バイタルサインを含む)、神経所見  
服薬中の抗パーキンソン病薬、その他の併用薬、症状日誌の確認、有害事象

**評価 15** (Month 12 ± 7 days)

一般身体所見 (バイタルサインを含む)、神経所見

UPDRS の評価 ON で part I~IV、OFF で part II と III (part III はそれぞれビデオ撮影)

服薬中の抗パーキンソン病薬、その他の併用薬、症状日誌の確認、有害事象

臨床検査 (血液、生化学)

<2年目の経過観察開始>

**評価 16** (Month 15 ± 14 days)

一般身体所見 (バイタルサインを含む)、神経所見

服薬中の抗パーキンソン病薬、その他の併用薬、症状日誌の確認、有害事象

**評価 17** (Month 18 ± 14 days)

一般身体所見 (バイタルサインを含む)、神経所見

服薬中の抗パーキンソン病薬、その他の併用薬、症状日誌の確認、有害事象

**評価 18** (Month 21 ± 14 days)

一般身体所見 (バイタルサインを含む)、神経所見

服薬中の抗パーキンソン病薬、その他の併用薬、症状日誌の確認、有害事象

**評価 19** (Month 24 ± 14 days)

一般身体所見 (バイタルサインを含む)、神経所見

UPDRS の評価 ON で part I~IV、OFF で part II と III (part III はそれぞれビデオ撮影)

服薬中の抗パーキンソン病薬、その他の併用薬、症状日誌の確認、有害事象

臨床検査 (血液、生化学)

<3年目の経過観察開始>

**評価 20** (Month 27 ± 14 days)

一般身体所見 (バイタルサインを含む)、神経所見

服薬中の抗パーキンソン病薬、その他の併用薬、症状日誌の確認、有害事象

**評価 21** (Month 30 ± 14 days)

一般身体所見 (バイタルサインを含む)、神経所見

服薬中の抗パーキンソン病薬、その他の併用薬、症状日誌の確認、有害事象

**評価 22** (Month 33 ± 14 days)

一般身体所見 (バイタルサインを含む)、神経所見

服薬中の抗パーキンソン病薬、その他の併用薬、症状日誌の確認、有害事象

**評価 23** (Month 36 ± 14 days)

一般身体所見（バイタルサインを含む）、神経所見

UPDRS の評価 ON で part I~IV、OFF で part II と III（part III はそれぞれビデオ撮影）

服薬中の抗パーキンソン病薬、その他の併用薬、症状日誌の確認、有害事象

臨床検査（血液、生化学）

<4年目の経過観察開始>

評価 24 (Month 39 ± 14 days)

一般身体所見（バイタルサインを含む）、神経所見

服薬中の抗パーキンソン病薬、その他の併用薬、症状日誌の確認、有害事象

評価 25 (Month 42 ± 14 days)

一般身体所見（バイタルサインを含む）、神経所見

服薬中の抗パーキンソン病薬、その他の併用薬、症状日誌の確認、有害事象

評価 26 (Month 45 ± 14 days)

一般身体所見（バイタルサインを含む）、神経所見

服薬中の抗パーキンソン病薬、その他の併用薬、症状日誌の確認、有害事象

評価 27 (Month 48 ± 14 days)

一般身体所見（バイタルサインを含む）、神経所見

UPDRS の評価 ON で part I~IV、OFF で part II と III（part III はそれぞれビデオ撮影）

服薬中の抗パーキンソン病薬、その他の併用薬、症状日誌の確認、有害事象

臨床検査（血液、生化学）

<5年目の経過観察開始>

評価 28 (Month 51 ± 14 days)

一般身体所見（バイタルサインを含む）、神経所見

服薬中の抗パーキンソン病薬、その他の併用薬、症状日誌の確認、有害事象

評価 29 (Month 54 ± 14 days)

一般身体所見（バイタルサインを含む）、神経所見

服薬中の抗パーキンソン病薬、その他の併用薬、症状日誌の確認、有害事象

評価 30 (Month 57 ± 14 days)

一般身体所見（バイタルサインを含む）、神経所見

服薬中の抗パーキンソン病薬、その他の併用薬、症状日誌の確認、有害事象

評価 31 (Month 60 ± 14 days)

一般身体所見（バイタルサインを含む）、神経所見

UPDRS の評価 ON で part I~IV、OFF で part II と III（part III はそれぞれビデオ撮影）

服薬中の抗パーキンソン病薬、その他の併用薬、症状日誌の確認、有害事象  
臨床検査（血液、生化学）

## ⑤ 予測される副作用およびその対処方法

### A. ベクターによる合併症

ベクターの投与が炎症反応を惹起し、発熱などの全身症状や脳浮腫による痙攣や意識障害を招来する可能性は低いと考えられるが完全には否定することはできない。患者を注意深く観察することによって合併症の発生をいち早く察知し、発熱に対しては解熱剤を、痙攣に対しては抗痙攣薬を、意識障害に対してはグリセオール等の脳浮腫治療薬を適切に使用して重篤な続発症に陥るのを予防する。

AAV-hAADC-2 ベクターの投与により、ウィルスカプシドに対する免疫反応が生じる可能性がある。その場合には、ベクター再投与の際に治療遺伝子の発現に影響が生じるおそれがあり、以降の AAV を使った治療の対象から除外されることも考えられる。

AAV ベクターが患者細胞の染色体に組み込まれる可能性は否定できないが、その確率は著しく低いものと推定される。万一、このような事態が生じた場合に最も懸念されるのは、発がんの危険性が高まることである。身体所見および画像診断などを通じて、早期発見に努める。またベクターDNA が生殖細胞に組み込まれることは考えにくい、その可能性を完全に否定することはできない。患者には避妊するよう指導し、将来子供をもうけることを希望する患者には、治療前に精子を凍結保存しておくようカウンセリングを行う。

### B. 手術による合併症

定位脳手術は侵襲の少ない手技であるが、予期しない合併症を起こす危険は避けられない。全ての定位脳手術における手術合併症の報告は、5%以下で、出血、感染および麻酔の合併症が主である<sup>54)</sup>。

頭蓋内出血：cannula の刺入経路に血管があれば、それを傷つけて出血する危険がある。その可能性は2~3%と報告<sup>55)</sup>されているが、その大半は無症候性の小さい出血である。しかし稀に麻痺などの重篤な神経脱落症状を残す危険もゼロではない。液体の遺伝子溶液を注入する操作は、通常の定位脳手術で行われる熱凝固や生検などに比して出血を来す可能性は低いと思われる。被殻で出血が起こり、中等度以上の血腫を形成した場合、対側の運動麻痺を起こす可能性がある。また被殻に到達するまでの経路は主に前頭葉であるが、この領域では出血が起こっても神経症状や後遺症を出すことは少ない。前頭葉内で中等度以上の出血が起こったときにみられる可能性のある症状は、注意力の障害、感情の障害、意欲の障害、記憶障害、運動性失語、構音障害、運動麻痺などである。出血の部位にかかわらず、万一後遺症を残す可能性があるほどの出血を来した場合は、この遺伝子治療を中断して、開頭による血腫除去手術を含む脳出血に対する治療を優先する。

感染：治療用ベクターを溶かした液は完全に無菌であり、感染の危険は極めて低いと考えられる。ただし皮膚を切開し、頭蓋骨に穴をあける操作自体が、術後に髄膜炎などの感染症を引き起こす危険性は低いが、完全に否定できない。そこで定位脳手術の際に、通常の脳神経外科手術時に行われている抗生物質の予防投与を行う。

麻酔の副作用・合併症：全身麻酔の副作用と合併症については、担当する麻酔科医より説明を行い、別途麻酔についての承諾書を頂く。

上記以外にも手術に関係して、予想し得ない重篤な副作用が現れる可能性がある。有害事象の一部は個体差によるものが考えられるが、予想し得ない副作用の中には回復不可能なものも含まれる可能性が

ある。副作用が生命に影響をおよぼしたり、重篤な後遺症を残す可能性がある場合は本研究を中断し、外科的治療を含む適切な処置を優先する。

## ⑥ 遺伝子治療臨床研究の評価方法、評価基準および中止判定基準

### A. 安全性の評価

有害事象とは、研究開始から観察終了時（5年後）あるいは観察中止時までの間に、被験者に生じたあらゆる好ましくない医療上の出来事を指す。本研究との因果関係の有無は問わない。有害事象の症状、発現日、程度、被験薬の投与継続の有無、処置の有無、被験薬との因果関係、経過（回復した場合はその回復日）を調査し、症例報告書に記入する。被験薬との因果関係が否定できない有害事象（副作用）は、消失または軽快するまで追跡調査を行う。

総括責任者またはその他の研究者は、有害事象に対する医療が必要になった場合には、速やかに被験者にその旨を伝える。同時に、適切な処置を施し、被験者の安全確保に留意し、その原因究明に努める。

重篤な有害事象が発現した場合、総括責任者またはその他の研究者は直ちに適切な処置をとるとともに、治療との因果関係の有無にかかわらず速やかに病院長に報告する。病院長はその有害事象が重篤で予測できない場合には、治療研究の継続の可否について施設内遺伝子治療臨床研究審査委員会の意見を求める。また、総括責任者またはその他の研究者は重篤な有害事象発現から48時間以内に、臨床研究終了後の期間も含めて、実施施設の長を介して厚生労働省に連絡することとする。遺伝子治療臨床研究の実施に影響をおよぼすおそれがある情報を得た場合にも、速やかに厚生労働省に報告を行う。

なお、臨床治療研究期間中あるいは終了後に対象患者が死亡したときには、死亡原因の特定および治療の病理学的評価を行うため、死亡原因の如何を問わず剖検を行うよう努力する。被験者に対しても、本治療の開始前にその可能性について説明を行っておく。

被験薬との因果関係が否定できない有害事象（副作用）が最終観察日までに消失または軽快しなかった場合には、観察終了時または観察中止時までの症状の経過を症例報告書または追跡調査用紙に記載するとともに、有害事象（副作用）消失、あるいはその原因が明らかになり症状が安定するまで経過観察を継続する。経過観察の結果については別途追跡調査用紙に記載する。なお、何らかの理由により追跡調査が不可能であった場合はその理由を症例報告書または追跡調査用紙に記入する。

AVIGEN, INC. CLINICAL RESEARCH AGREEMENT および Genzyme からの契約継続の証明書(資料1)によって、UCSF での遺伝子治療において重篤な副作用が万一発生した場合には、その情報を迅速に入手可能である。その場合には、速やかに施設内遺伝子治療臨床研究審査委員会へ本研究の継続について審議を依頼するとともに、48時間以内に厚生労働大臣へ報告する。また、同意説明文書に記載する。

#### a. 程度

「医薬品等の副作用の重篤度分類基準（平成4年6月29日 薬安第80号）」（付録参照）および以下の基準を参考とし軽度、中等度、高度の3段階で判定する。

程度	判定基準(参考)
軽度	一過性で容易に耐えられる、あるいは日常生活に支障とならない程度のもの
中等度	日常生活に支障を来す程度のもの
高度	日常生活を不可能にする程度のもの

#### b. 因果関係

被験薬との因果関係は被験者の状態、既往歴、併用薬剤および発症の時間的關係などを考慮し、以下の4段階で判定する。因果関係が否定できないもの、すなわち①～③と判定されたものを「副作用」として取り扱う。また、いずれの場合も、判定した根拠を症例報告書のコメント欄に記入する。

因果関係	判定基準(参考)
明らかに関連あり	被験薬投与と時間的に明白な関係があり、その被験薬に既知(基礎実験および今までの臨床試験)の反応を示す場合
多分関連あり	被験薬投与と時間的に明白な関係があり、その被験薬の薬理作用から予想される反応を示し、かつ被験者の既往などの要因が否定され、被験薬との関連性が否定できない場合
関連ないともいえない	被験薬投与と時間的に明白な関係があり、被験者の既往などの本剤以外の要因も推定されるが、被験薬による可能性も除外できない場合
関連なし	被験薬投与と時間的に関係がないと判断される場合、または被験薬に関連ないとする情報がある場合

c. 経過

有害事象(症状および臨床検査値異常変動)の経過は、以下の5段階で判定する。

経過	判定基準(参考)
消失	症状の消失、検査値の正常化あるいは投与前値への回復が認められたもの
軽快	程度が軽減したもの、あるいは症状に改善傾向が認められたもの
不変	症状や検査値に変化がないもの
悪化	症状や検査値の増悪があるもの
追跡不能	消失または軽快することなく追跡不能となった場合

d. 重篤な有害事象

次の場合は「重篤な有害事象」と判定する。

- i) 死に至るもの
- ii) 生命を脅かすもの
- iii) 治療のため入院または入院期間の延長が必要となるもの
- iv) 永続的または顕著な障害・機能不全に陥るもの
- v) 先天異常を来すもの
- vi) その他、患者にとって著しく有害なことが示唆されるもの

B. 臨床研究の中止判定基準

下記の情報が得られ、研究の続行が困難であると考えられる場合には、総括責任者またはその他の研究者は速やかに自治医科大学附属病院長ならびに施設内遺伝子治療臨床研究審査委員会に報告し、研究を中止する。

- a. 「予測できない」重篤な副作用の発生
- b. 「予測できる」重篤な副作用の発生数、発生頻度、発生条件等の発生傾向が、予測できないことを示す情報が得られたとき

- c. 副作用の発生数、発生頻度、発生条件等が著しく変化したことを示す研究報告があったとき
- d. がん、その他の重大な疾患、障害若しくは死亡が発生するおそれがあることを示す研究報告があったとき
- e. Genzyme 社が AAV-hAADC-2 の開発、評価、あるいは試験の中止を決めたとき

#### C. 臨床研究への参加取りやめおよび脱落基準

本研究では、治療は1回の定位脳手術による脳内注入であるため、治療行為自体の中止はできない。治療後の観察期間に①被験者から参加取りやめの申し出があった場合、②再三の連絡にもかかわらず被験者が来院しなくなったときなど、被験薬投与終了後の調査・観察および検査が実施不能となった場合や、③他の治療への変更を必要とした場合、④有害事象（AAV-hAADC-2 投与との因果関係がないものを含む）が発現し、総括責任者またはその他の研究者が観察を中止すべきと判断した場合には、観察中止日およびその理由を症例報告書に記入する。なお、有害事象の発現など安全性に問題が生じ中止した場合には、総括責任者またはその他の研究者は速やかに適切な処置を行い、被験者の安全が確認されるまで追跡調査を行う。

#### D. 有効性および安全性の安全・効果評価・適応判定部会

有効性および安全性の判定を客観的に行うため、第三者が入る有効性および安全性の判定検討部会を自治医科大学附属病院遺伝子治療臨床研究審査委員会の下に設置する。当該部会の名称、構成員は下記のとおりとする。

名称：自治医科大学附属病院遺伝子治療臨床研究審査委員会 安全・効果評価・適応判定部会

委員：自治医科大学 地域医療学センター 地域医療学部門 教授 梶井英治、  
自治医科大学 副医学部長 病態生化学部門 教授 富永眞一、  
自治医科大学 大宮医療センター 神経内科 教授 植木 彰、  
自治医科大学 臨床薬理学部門 教授 藤村昭夫、  
自治医科大学 分子病態治療研究センター ゲノム機能研究部 教授 間野博行、  
群馬大学大学院 医学研究科 脳神経内科 助教授 田中 真。

当該部会は被験者登録時に被験者の適格性を確認するとともに、第1群の遺伝子治療を実施した後、全症例の6ヶ月後の評価が終了した時点で、有効性および安全性を判定し、第2群（増量群）への移行の可否についての意見を自治医科大学附属病院遺伝子治療臨床研究審査委員会に提出する。この際、次に該当する場合には第2群への移行を行わないこととする。

- a. 9-(5)-⑥-B 臨床研究の中止判定基準に該当する事象が確認された場合
- b. 明らかに関連あり、あるいは多分関連ありと判定される中等度（日常生活に支障を来す程度のもの）以上の有害事象が発生した場合（参照：9-(5)-⑥-A-a. 程度、9-(5)-⑥-A-b. 因果関係）。ただし手術手技に基づく有害事象は、遺伝子治療とは直接関係ないため、この判定基準の対象とはしないこととする。

なお、自治医科大学附属病院遺伝子治療臨床研究審査委員会での審議後、病院長は厚生労働省の厚生科学審議会科学技術部会パーキンソン病遺伝子治療臨床研究作業委員会に審議結果を毎回報告する。

#### E. 治療効果の評価

- a. 評価 9 (Month 6) における患者のパーキンソン症状の程度の改善度を 1 次評価項目とする。治療前の症状と評価 9 (Month 6) において、UPDRS の Part II (日常生活動作)、Part III (運動スコア)、Part IV (治療の合併症)、Hoehn & Yahr Stage、MMSE、GDS を比較する。なお UPDRS Part IV の項目 32 (ジスキネジアの出現時間) および 36~39 (症状の日内変動) の判定に当たっては、患者のつけた「症状日誌」を参考にする。さらに、L-dopa の必要量の変化を評価する。なお、治療効果が 6 ヶ月間持続しない可能性もあるため、評価 3 (Day 28)、評価 6 (Month 3) 時点でも評価を行う。
- b. FMT-PET による被殻注入 AAV-hAADC-2 の発現量を 2 次評価項目とする。評価 3 (Day 28) および評価 9 (Month 6) における FMT-PET を遺伝子導入前と比較し判定する。

### ⑦ 被験者の安全性確保および健康被害補償

#### A. 安全性確保

- a. 安全性を確保するために、遺伝子導入は入院して行い、その後も 14 日間入院して経過観察を密に行う計画である。
- b. さらに、本実施計画書の 9-(5)-⑤「予測される副作用およびその対処方法」に則って適切に対応する。

#### B. 健康被害補償：本臨床研究に関連して副作用等、本臨床研究と因果関係を有する健康被害が生じた場合の補償に関しては以下のように対応する。

- a. 急性期および症状が固定または治癒するまでの治療費、検査費、入院費は本研究グループが負担する。ただし、治療後最長 1 年までとする。
- b. 医療費以外の実費や、副作用等による症状が固定した後の治療費を含む費用については補償しない。
- c. a、b は他の医療機関で治療された場合にも適用する。

### ⑧ 症例記録に関する記録用紙等の様式

本研究の記録に関する様式（症例報告書および追跡調査用紙）は、別に定める。

## (6) 米国における類似の計画との関連

今回申請している臨床研究は、米国カリフォルニア大学サンフランシスコ校 (UCSF) と自治医大がジョイントして多施設共同臨床研究として実施するものではない。ただし、Genzyme 社を含めた 3 者 (UCSF、Genzyme 社、自治医大) が情報交換をしながら密接な連携を図り、限られた数の被験者から安全性も含めて最大限の知見を得る。

本研究と UCSF で実施中の遺伝子治療臨床研究では、Avigen 社において 2004 年 11 月に作製された同一ロットの AAV-hAADC-2 ( $1.5 \times 10^{12}$  vg/ml、vg/infectious unit ratio=12、注 1) を使用し、共通の臨床評価項目について評価を行う。本研究では、UCSF の研究の第 2 群、第 3 群に相当する  $3 \times 10^{11}$ 、 $9 \times 10^{11}$  vg の投与量を設定している。両研究とも、主要評価項目は安全性であり、副次評価項目は、①治療の有効性、および②AAV-hAADC-2 注入量と AADC 発現量との関係評価である。安全性の評価は、一般身体所見 (バイタルサインを含む)、神経学的所見、有害事象、抗パーキンソン病薬の必要量、併用薬、臨床検査について行う。①の効果の判定は症状日誌、臨床的評価、服用する L-dopa の必要量に基づいて行う。

②の発現量は FMT-PET によって判定する。

両研究間では、下表に示したように被験者の選択基準などに若干の差がある。

実施施設名	自治医科大学	UCSF
研究名	AADC 発現 AAV ベクター線条体内投与による進行期パーキンソン病遺伝子治療の臨床研究	A Phase 1 Open-label Safety Study of Intrastratial Infusion of Adeno-Associated Virus Encoding Human Aromatic L-Amino Acid Decarboxylase (AAV-hAADC-2) in Subjects with Mid- to Late- Stage Parkinson's Disease
試験開始日		2004 年 12 月 15 日
試験実施予定期間	最終登録症例にベクターを投与後 9 ヶ月間 (注 2)	最終登録症例にベクターを投与後 5 年間
ベクター投与量	$3 \times 10^{11}$ 、 $9 \times 10^{11}$ vg	$9 \times 10^{10}$ 、 $3 \times 10^{11}$ 、 $9 \times 10^{11}$ vg
登録予定症例	各群 3 例、合計 6 例	各群 5 例、合計 15 例 (注 3)
被験者の選択基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>●発症年齢が 40 歳以上</li> <li>●UPDR スコア Part III (OFF 状態) の合計が <u>20-80 点</u></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>●診断時年齢が 40 歳以上</li> <li>●UPDR スコア Part III (OFF 状態) の合計が <u>20-60 点</u></li> </ul>
被験者の除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>●MMSE で <u>20 点</u>以下。</li> <li>●3 年以内に痙攣発作の既往、抗てんかん薬を服薬中、脳波検査でてんかん性の異常を認める。</li> <li>●重篤な薬物アレルギーの既往。</li> <li>●過去 6 ヶ月以内に本臨床研究、他の臨床研究、治験のいずれかに参加したことがある。</li> <li>●以下の管理不良な疾患を合併している。 a)高度な腎障害、 b)高度な肝障害、 c)管理不能な糖尿病</li> <li>●総括責任者が本研究の対象として不適当と判断した。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>●MMSE で <u>26 点</u>以下。</li> </ul>
試験実施予定期間	最終登録症例にベクターを投与後 9 ヶ月間 (注 2)	最終登録症例にベクターを投与後 5 年間
被験者のフォローアップ期間	10 年間 (フォローアップ期間中に重篤な有害事象が発生した場合には、病院長から厚生労働大臣への報告を行う)	15 年間

注 1 :

ベクターの力価の単位として、ゲノムコピー数の他に empty capsid 数を考慮した particle 数も使用されてきたが、導入した遺伝子の発現効率は混入する empty capsid だけでなく、2 本鎖 DNA への変換効率などの要因にも影響されることから、実際に遺伝子を発現させたときの効率を測定した infectious unit が使用されるようになっている。本研究で使用する AAV-hAADC-2 の vg/infectious unit 比は 12 であり、empty capsid の混入の多い AAV ベクターでは、この比の価は数 100 以上になることから、本ベクターでは empty capsid の混入は殆どないと推察される。

注 2 :

本研究では、有効性および安全性にかかわる最終評価は最終登録症例にベクターを投与した 6 ヶ月後、FMT-PET を含む評価が全て終了した時点に行う。終了報告書作成に要する期間（3 ヶ月）を考慮し、実施予定期間は最終登録症例にベクターを投与した 9 ヶ月後とした。

注 3 :

UCSF の臨床研究では 20056 年 5 月までに低用量群の 5 例に投与されている。当初は、次の症例に投与するまでの間隔を 4 ヶ月あけるプロトコールになっていた。AAV を使用したパーキンソン病に対する他の 2 つの臨床試験（GAD および CERE-120）でも特に有害事象がみられていないことなどから、現在はその制限はない。

## 10 患者のプライバシー保護と秘密の保全

患者のプライバシー保護と秘密の保全に関しては、「自治医科大学附属病院の患者等の個人情報保護に関する取扱要領」ならびに「自治医科大学附属病院の患者等の個人情報保護に関する規定」を遵守することとする。以下、これらの文書から要点となる事項を転記する。

### (1) 実施施設での安全管理措置

- ① 自治医科大学附属病院は、個人情報の適切な管理を図るため、次の各号に掲げる管理者等を置く。
  - A 個人情報保護管理者
  - B 個人情報保護管理補助者
  - C 個人情報保護取扱責任者
- ② 自治医科大学附属病院は、個人情報の適切な取扱に関する事項を審議するため、附属病院個人情報保護検討委員会を置く。
- ③ 個人情報の安全管理措置として、物理的・人的・技術的な安全管理措置を講じることとする。
  - A 物理的安全管理措置：個人情報を保管している部屋には必ず施錠する。ファイル・台帳・MO 等は鍵のついた棚や書庫、机の引き出し、金庫などに保管し施錠する。
  - B 人的安全管理措置：個人の所有するパソコン、MO、ノートなどの記録媒体には個人情報を登録しない。やむを得ない事情により個人のパソコン等に個人情報を登録するときは、「個人のパソコン等への個人情報登録許可申請書」に必要事項を記載し、管理者に申請し許可を得ることとする。個人のパソコン等に個人情報を登録するときはできるだけ匿名化を図る。
  - C 技術的安全管理措置：個人情報を保管したパソコン、システム等については、ファイヤウォール、ウイルス対策ソフト等の安全管理措置を講じる。
- ④ 自治医科大学附属病院は、患者等から得た個人情報をあらかじめ本人の同意を得ないで第三者に提供してはならない。ただし、次のいずれかに該当するときはこの限りではない。

- A 法令に基づくとき。
  - B 人の生命、身体または財産の保護のために必要がある場合であって本人の同意を得ることが困難であるとき。
  - C 公衆衛生の向上または児童の健全な育成の推進のために特に必要がある場合であって、本人の同意を得ることが困難であるとき。
  - D 国の機関若しくは地方公共団体またはその委託を受けた者が法令の定める事務を遂行することに対して協力する必要がある場合であって本人の同意を得ることにより当該事務の遂行に支障をおよぼすおそれがあるとき。
  - E 患者への医療の提供に必要であり、かつ、個人情報の利用目的として院内掲示等により患者等に明示してあるとき。
- ⑤ 自治医科大学附属病院は、個人情報または個人情報が記録されている媒体を廃棄する場合には、復元または判読が不可能な方法により、当該情報の消去または当該媒体の廃棄を行わなければならない。
- A 紙ファイル、台帳等の廃棄についてはシュレッダーによる廃棄または専業者による廃棄とする。専業者による廃棄を行うときは必ず病院職員立ち会いのもと行う。
  - B フロッピーディスク、MO等の電子記録媒体については、保存されているデータを全て消去した上で粉碎などの物理的な廃棄を行う。
- ⑥ 自治医科大学附属病院の職員および学校法人自治医科大学と雇用関係にある者で病院に勤務する職員は、個人情報を適切に取り扱い、業務上知り得た個人情報を漏洩し、または不当な目的に使用してはならない。また、その職を退いた後も同様とする。
- ⑦ 自治医科大学附属病院の職員等は、誤り、犯罪行為、システムエラー等による個人情報の漏洩等の事故を発見したときは直ちに取扱責任者に報告すること。取扱責任者が不在のときは、管理者または管理補助者に報告すること。
- ⑧ 自治医科大学附属病院の患者および患者の家族等の個人情報に関する取扱に関する庶務は、経営管理課が行う。

## (2) 本研究における個人情報の保護

本研究は Genzyme 社と自治医科大学との共同研究である。両者に共同して利用される個人情報は患者の年齢、治療成績、検査データ、ビデオ記録などで、それらを利用する者は Genzyme 社と自治医科大学でこの研究に携わった者に限ることとする。

これらの情報の利用目的は、学会発表や論文作成およびこの治療法を関係する国に申請するための資料作成である。患者の個人情報の管理は Genzyme 社と自治医科大学で行う。

自治医科大学においては、個人情報は、「個人情報の保護に関する法律」（平成 15 年 5 月 30 日法律第 57 号）にしたがって厳重に取り扱い、外部に漏れることのないようにする。また、自治医科大学は Genzyme 社に臨床研究情報を送る場合には、連結可能匿名化する。さらに自治医科大学は、Genzyme 社は同社に送付された患者プライバシーに関する情報を一切外部に漏らさないとの約定を、同社との間で文書にて締結した。

## (3) 記録の保存

本研究に関連した記録は、自治医科大学附属病院において、研究の中止若しくは終了の後 10 年間保存することとする。

## 11 成績の公表の方法

- (1) 遺伝子治療臨床研究に関する指針に基づき、自治医科大学附属病院長は、遺伝子治療臨床研究に関する情報の適切かつ正確な公開に努めるものとする。
- (2) 本研究の結果は、本研究に用いた薬剤の厚生労働省への製造（輸入）販売承認申請における参考資料として使用する。なお、承認後、結果の一部を添付文書およびインタビューフォームに記載することがあるが、それ以外の目的には使用しない。また、前記の資料に公表する場合にあっても患者のプライバシーは確保される。

## 実施計画に添付すべき資料

### 1 研究者の略歴および研究業績

中野今治

- 1974年 東京大学医学部卒業
- 1975年 東京医科歯科大学第三解剖学教室助手
- 1977年 国立療養所下志津病院、厚生技官医師
- 1979年 NINCDS Research Center, NIH (Guam), fellow
- 1980年 Montefiore Medical Center, Neuropathology, fellow
- 1984年 医学博士 (東京大学)
- 1984年 国立療養所下志津病院神経内科医長、理学診療科医長
- 1988年 東京大学助教授 (医学部脳研病理)
- 1991年 東京都神経科学総合研究所 副参事研究員 (神経病理)
- 1996年 自治医科大学教授 (神経内科)

Muramatsu S, Fujimoto K, Ikeguchi K, Shizuma N, Kawasaki K, Ono F, Shen Y, Wang L-J, Mizukami H, Kume A, Matsumura M, Nagatsu I, Urano F, Ichinose H, Nagatsu T, Terao K, Nakano I, and Ozawa K: Behavioral recovery in a primate model of Parkinson's disease by triple transduction of striatal cells with adeno-associated viral vectors expressing dopamine-synthesiz in Avigens. *Hum Gene Ther* 13: 345-354, 2001.

Wang L, Muramatsu S, Lu Y, Ikeguchi K, Fujimoto K, Okada K, Mizukami H, Hanazono Y, Kume A, Urano F, Ichinose H, Nagatsu T, Nakano I, and Ozawa K.: Delayed delivery of AAV-GDNF prevents nigral neurodegeneration and promotes functional recovery in a rat model of Parkinson's disease. *Gene Ther* 9: 381-389, 2002.

Lu Y-Y, Wang L-J, Muramatsu S, Ikeguchi K, Fujimoto K, Okada T, Muzukami H, Matushita T, Hanazono Y, Kume A, Nagatsu T, Ozawa K, Nakano I: Intramuscular injection of AAV-GDNF results in sustained expression of transgenic GDNF, and its delivery to spinal motoneurons by retrograde transport. *Neuroscience Research* 45: 33-40, 2003.

Muramatsu S, Wang L-J, Ikeguchi K, Fujimoto K, Okada T, Mizukami H, Hanazono Y, Kume A, Nakano I, Ozawa K: Adeno-associated viral vectors for Parkinson's disease. *International Review of Neurobiology* 55: 205-222, 2003.

Shimazaki H, Takiyama Y, Sakoe K, Ando Y, Nakano I.: A phenotype without spasticity in saccinrelated ataxia. *Neurology* 64: 2129-2131, 2005.

小澤敬也

- 1977年 東京大学医学部医学科卒業
- 1980年 自治医科大学血液医学研究部門造血発生講座助手
- 1984年 東京大学医学部第3内科助手