

<p>P.114、下から12行 P.114、下から7行</p>	<p>議会の委員が、あなたの個人情報を取り扱うことがありますが、あなたの個人情報については秘密として取り扱われます。また、当院の倫理委員会における審査の過程において、審査の客観性を保つために当院以外の外部委員が、あなたの個人情報を取り扱うことがありますが、当院との秘密保持契約のもとで行われますので、あなたの個人情報はすべて秘密として取り扱われます。また、本臨床研究では、…（以下略）</p>	<p>議会の委員が、あなたの個人情報を取り扱うことがありますが、あなたの個人情報については秘密として取り扱われます。また、当院の倫理委員会における審査の過程において、審査の客観性を保つために当院以外の外部委員が、あなたの個人情報を取り扱うことがありますが、本臨床研究の客観性を保証するために当院以外の外部の監査担当者あなたの診療記録を閲覧することがあります。このような方々は第三者に相当しますので、あなたの個人情報は当院との秘密保持契約のもとで行われますので、あなたの個人情報はすべて秘密として取り扱われます。本臨床研究では、…（以下略）</p>	<p>退職、異動及び欠員補充のため</p>
<p>4) 分担研究者： 影山 慎一：三重大学大学院医学系研究科 遺伝子・免疫細胞治療学講座 准教授 日浅 厚則：三重大学大学院医学系研究科 遺伝子・免疫細胞治療学講座 助教 池田 裕明：三重大学大学院医学系研究科 がんワクチン講座 准教授 西川 博嘉：三重大学大学院医学系研究科 がんワクチン講座 講師 片山 直之：三重大学大学院医学系研究科 病態制御医学講座 造血病態内科学 教授、 三重大学医学部附属病院 血液内科、腫瘍・免疫内科 科長 中瀬 一則：三重大学医学部附属病院 がんセンター 准教授、センター長 柳屋 正浩：三重大学大学院医学系研究科 病態制御医学講座 造血病態内科学 准教授 水野 聡朗：三重大学大学院医学系研究科 病態制御医学講座 腫瘍・免疫内科学 助教 北野 滋久：三重大学医学部附属病院 腫瘍・免疫内科 医員 （以下略）</p>	<p>4) 分担研究者： 影山 慎一：三重大学大学院医学系研究科 遺伝子・免疫細胞治療学講座 准教授 池田 裕明：三重大学大学院医学系研究科 がんワクチン講座 准教授 西川 博嘉：三重大学大学院医学系研究科 がんワクチン講座 講師 片山 直之：三重大学大学院医学系研究科 病態制御医学講座 造血病態内科学 教授、 三重大学医学部附属病院 血液内科、腫瘍・免疫内科 科長 中瀬 一則：三重大学医学部附属病院 がんセンター 准教授、センター長 柳屋 正浩：三重大学大学院医学系研究科 病態制御医学講座 造血病態内科学 准教授 水野 聡朗：三重大学大学院医学系研究科 病態制御医学講座 腫瘍・免疫内科学 助教 北野 滋久：三重大学医学部附属病院 腫瘍・免疫内科 医員 （以下略）</p>	<p>4) 分担研究者： 影山 慎一：三重大学大学院医学系研究科 遺伝子・免疫細胞治療学講座 准教授 池田 裕明：三重大学大学院医学系研究科 遺伝子・免疫細胞治療学講座 准教授 西川 博嘉：三重大学大学院医学系研究科 がんワクチン講座 准教授 今井 奈緒子：三重大学大学院医学系研究科 がんワクチン講座 学術研究員 片山 直之：三重大学大学院医学系研究科 病態制御医学講座 造血病態内科学 教授、 三重大学医学部附属病院 血液内科、腫瘍内科 科長 中瀬 一則：三重大学医学部附属病院 がんセンター 准教授、センター長 柳屋 正浩：三重大学大学院医学系研究科 病態制御医学講座 造血病態内科学 准教授 水野 聡朗：三重大学医学部附属病院 腫瘍内科 講師、副科長 北野 滋久：三重大学大学院医学系研究科 病態制御医学講座 腫瘍・免疫内科学 助教 （以下略）</p>	<p>退職、異動及び欠員補充のため</p>



遺 伝 子 治 療 臨 床 研 究 終 了 報 告 書

平成21年10月 6日

厚生労働大臣 長 妻 昭 殿

実 施 設	所 在 地	3 2 9 - 0 4 9 8 (郵便番号) 栃木県下野市薬師寺3 3 1 1 - 1
	名 称	自治医科大学附属病院 0 2 8 5 - 4 4 - 2 1 1 1 (電話番号) 0 2 8 5 - 4 4 - 5 1 1 8 (FAX 番号)
	代 表 者 役職名・氏名	病 院 長 島 田 和 幸 (職印)

下記の遺伝子治療臨床研究について、別添の終了報告書を提出します。

記

遺 伝 子 治 療 臨 床 研 究 の 課 題 名	総 括 責 任 者 の 所 属 ・ 職 ・ 氏 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	自治医科大学医学部・神経内科・教授 中 野 今 治

別紙様式第4の別添




遺 伝 子 治 療 臨 床 研 究 終 了 報 告 書

(受付番号) | 初回申請年月日：平成18年1月25日

研究の名称	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
研究実施期間	平成18年10月31日（承認日）から 最終登録症例にベクターを投与した時点の9ヶ月後まで

総括責任者	所属部局の所在地	栃木県下野市薬師寺3311-1 (郵便番号 329-0498)	
	所属機関・部局・職	自治医科大学医学部・神経内科・教授	
	氏名	中野 今治 (印)	
実施の場所	所在地	栃木県下野市薬師寺3311-1 (郵便番号 329-0498)	
	名称	自治医科大学附属病院	
	連絡先	栃木県下野市薬師寺3311-1 (電話番号 0285-58-7352)	
総括責任者以外の研究者	氏名	所属機関・部局・職	役割
	小澤 敬也	自治医科大学医学部 遺伝子治療研究部・教授	副責任医師、ウイルスベクターに関する全般管理
	渡辺 英寿	自治医科大学医学部 脳神経外科・教授	副責任医師、脳内へのベクター注入の管理、助言
	村松 慎一	自治医科大学医学部 神経内科・特命教授	適応患者の選択、評価およびウイルスベクターの管理
	藤本 健一	自治医科大学医学部 神経内科・准教授	患者評価統括と定位脳手術補助
	加藤 正哉	自治医科大学医学部 脳神経外科・准教授	遺伝子導入のための定位脳手術実施
	久米 晃啓	自治医科大学医学部 遺伝子治療研究部・准教授	ウイルスベクターの品質検査と管理
	池口 邦彦	自治医科大学医学部 神経内科・准教授	患者への説明と同意の取得および患者評価
	水上 浩明	自治医科大学医学部 遺伝子治療研究部・講師	ウイルスベクターの検出
卜部 匡司	自治医科大学医学部 遺伝子治療研究部・講師	ウイルスベクターの解析	

川上 忠孝	自治医科大学医学部 神経内科・講師	適応患者の選択、患者評価および 定位脳手術補助
佐藤 俊彦	医療法人 DIC 宇都宮セント ラルクリニック 理事	PET 検索

<p>審査委員会の開催状況</p>	<p>平成 21 年 7 月 21 日に自治医科大学附属病院遺伝子治療臨床研究審査委員会及び安全・効果評価・適応判定部会合同会議を開催した。</p> <p>本研究の実施期間は「平成 18 年 10 月 31 日（承認日）から最終登録症例にベクターを投与した時点の 9 ヶ月後まで」となっている。最後のケースである 6 例目は平成 20 年 9 月 22 日に実施されたので、今年の 3 月に UPDRS の評価を行った。本研究の終了にあたり、総括責任者の中野今治教授と村松慎一特命教授から、研究の経緯について以下の説明がなされた。</p> <p>進行したパーキンソン病患者 6 人に対して、両側の被殻に AAV-hAADC-2 を注入する遺伝子治療が実施された。1 名で刺入経路に沿った大脳白質の静脈性出血を生じたが、その後完全に回復した。他の注入部位では出血はなく、経過からもベクターそのものによる有害事象ではなく、定位脳手術に伴う合併症と考えられた。3 例目以降では、カニューレ挿入前にガイドカニューレを使用するなどの手技上の改良が行われ、出血はみられていない。PCR 検査により、患者の体液中へのベクターの拡散は術後 3 日目には認められず、長期間の個室隔離は必要なかった。</p> <p>術後に AAV ベクターに対する中和抗体が上昇したが、治療効果が失われることはなかった。</p> <p>治療効果としては、Off 時の運動症状が有意に改善しており、術前は Off 時には介護なしに日常動作が困難であった状態が、術後は Off 時にも自力で動作可能となった。一日の L-DOPA 相当薬量を増やすことなく、一日の On 時間の延長傾向が認められた。</p> <p>FMT-PET では、ベクター注入部位付近を中心に FMT の集積の増加が認められ、導入した AADC 遺伝子の発現が持続していると考えられた。</p> <p>自治医科大学附属病院遺伝子治療臨床研究審査委員会及び安全・効果評価・適応判定部会は、本研究は少数例を対象に行われたものであるが、ベクターによる有害事象は無く、これまでのモデル動物を使用した前臨床試験から期待された効果が得られたことを確認し、本研究を終了と判断した。</p>		
<p>研究の区分</p>	<table border="1" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 50%;"> <p>審査委員会の長の職名</p> <p>附属病院遺伝子治療臨床研究審査委員会 委員長</p> <p>地域医療学 教授</p> </td> <td style="width: 50%;"> <p>氏 名</p> <p>梶井 英治 </p> </td> </tr> </table> <p style="text-align: center;"> <span style="border: 1px solid black; border-radius: 50%; padding: 2px;">遺伝子治療臨床研究</span> <span style="margin-left: 100px;">遺伝子標識臨床研究</span> </p>	<p>審査委員会の長の職名</p> <p>附属病院遺伝子治療臨床研究審査委員会 委員長</p> <p>地域医療学 教授</p>	<p>氏 名</p> <p>梶井 英治 </p>
<p>審査委員会の長の職名</p> <p>附属病院遺伝子治療臨床研究審査委員会 委員長</p> <p>地域医療学 教授</p>	<p>氏 名</p> <p>梶井 英治 </p>		

研究の目的	<p>進行したパーキンソン病患者の線条体（被殻）に、芳香族 L アミノ酸脱炭酸酵素（aromatic L-amino acid decarboxylase : AADC）遺伝子を組み込んだアデノ随伴ウイルス（adeno-associated virus : AAV）ベクター（AAV-hAADC-2）を定位脳手術的に注入し、その安全性を検証するとともに、経口投与する L-DOPA によってドパミン産生を促し、パーキンソン症状を改善することを目的とする。ドパミンの過剰合成に伴って生じうるジスキネジアは L-DOPA の投与量を減らすことより予防する。</p>
対象疾患	<p>進行期パーキンソン病</p>
実施方法	<p>進行期パーキンソン病患者 6 人の被殻に左右 2 か所ずつ計 4 か所に AAV-hAADC-2 を定位脳手術的に注入した。注入量（vector genomes : vg）は 1 症例あたり <math>3 \times 10^{11}</math> vg、注入容量は 1 か所あたり <math>50 \mu\text{l}</math>（症例あたり <math>200 \mu\text{l}</math>）、注入速度は <math>1 \mu\text{l}/\text{min}</math> とした。有効性の判定は症状日誌、臨床的評価、服用する L-DOPA の必要量に基づいて行う。かつ、被殻注入 AAV-hAADC-2 の発現量も副次評価項目とし、FMT-PET によって判定した。（詳細は別紙 1）</p>
研究結果の概要及び考察	<p>&lt;対象&gt;      男性 4 人、女性 2 人の合計 6 人を対象に遺伝子治療を実施した。平均年齢は <math>60 \pm 6.5</math> 歳、平均罹病期間は <math>10 \pm 4.5</math> 歳、L-DOPA を服用してからの平均年数は <math>9.3 \pm 3.4</math> 年、L-DOPA の一日平均服用量は <math>575 \pm 88</math> mg、Off 時（L-DOPA が効いていない時間）における Hoehn &amp; Yahr の重症度は、6 人とも 4 であった。（別紙 2）      2007 年 5 月 7 日に 1 例目の遺伝子治療を開始した。2 例目は同年 7 月 23 日、3 例目は 2008 年 5 月 19 日、4 例目は同年 7 月 14 日、5 例目は同年 9 月 1 日、6 例目は同年 9 月 22 日に実施した。</p> <p>&lt;安全性の評価&gt;      2 例目の手術後、注入経路に沿った右前頭葉皮質下白質に静脈性出血が認められ、臨床的には意欲低下、左上下肢運動無視、軽度左片麻痺を生じたが、これらの症候は術後 6 ヶ月までに完全に消失した。（別紙 3）この脳内出血は、重篤な有害事象として適切な治療処置をとるとともに速やかに病院長に報告した。病院長は速やかに施設内の遺伝子治療臨床研究審査委員会の意見を求めた。また、総括責任者は有害事象発現 48 時間以内に厚生労働省に連絡した。遺伝子治療臨床研究審査委員会は直ちに安全・効果評価・適応判定部会を開催し検討した結果、この静脈性出血は、カニューレの挿入に伴う外科的操作による有害事象と考えられたため、外科手技の改良と術後早期の画像診断を追加することにより安全性の向上を図ることとした。3 例目からは、カニューレの注入に先立ちより先端が鈍なガイドカニューレを挿入すること、およびベクター注入中にカニューレを数回微動させることにした。さらに術後 3 日目に CT、および術後 7 日目に MRI を実施した。3 例目以降では出血は生じていない。      なお、3 例目以降に実施した術後 3 日目の CT および術後 7 日目の MRI で、注入トラックに沿って浮腫と考えられる信号変化が認められたが、カニューレの刺入に伴う反応と推察された。      軽度の有害事象として、全例で術後に頭痛を生じたがいずれも数</p>

日で軽快消失した。

血液検査では、明らかな有害事象を認めなかった。(別紙4)

AAV ベクターに対する中和抗体は術後に軽度上昇した。(別紙5)

#### <有効性の評価>

臨床症状の評価 (UPDRS、MMSE、GDS) の経時的推移を別紙に添付する。(別紙6)

6例を総合した解析により、術前と術後6ヶ月において有意差5%で効果が認められたのは、Off時のUPDRSの総スコアとOff時のUPDRSのPart III(運動症状)で、それぞれ53から38へ、25.3から13.7へ改善した。また、統計学的な有意ではないが一日のOn時間の割合は、48.8%から55.4%と増加した。4例では術後にOn時の不随意運動が増強する傾向があったためL-DOPAを減量した。その結果、一日に必要なL-DOPA相当薬量は6例平均で808mgから707mgへ減少した。(別紙7)

MMSE、GDSは術前後で有意な変化はなかった。

FMT-PETでは、術後1ヶ月目に注入部位を中心としてFMTの集積が増加し、6ヶ月後にも持続していた。6例の定量解析では術前に比較して56%のFMTの集積増加を認めた。(別紙8、9)

なお、1例目と2例目では2009年にFMT-PETを実施し術後96週にも集積が持続していることを確認している。

#### <考察>

進行したパーキンソン病患者(Hoehn & Yahr 4)6人に対して、両側の被殻にAAV-hAADC-2を注入する遺伝子治療を実施した。1人で刺入経路に沿った大脳白質の静脈性出血を生じたが、その後完全に回復しており、パーキンソン病の治療効果が認められている。FMT-PETによる遺伝子導入部位の集積増加も確認されている。他の注入部位では出血はなく、経過からもベクターそのものによる有害事象ではなく、定位脳手術に伴う合併症と考えられる。3例目以降では、カニューレ挿入前にガイドカニューレを使用するなどの手技上の改良を行い、出血はみられていない。術後の数日間みられた軽度の頭痛も手術操作に起因すると考えられる。PCR検査により、患者の体液中へのベクターの拡散は術後3日目には認められず、長期間の個室隔離は必要なかった。術後にAAVベクターに対する中和抗体が上昇したが、治療効果が失われることはなかった。

治療効果としては、Off時の運動症状が有意に改善しており、術前はOff時には介護なしに日常動作が困難であった状態が、術後はOff時にも自力で動作可能となっている。一日のL-DOPA相当薬量を増やすことなく、一日のOn時間の延長傾向が認められている。

FMT-PETでは、ベクター注入部位付近を中心にFMTの集積の増加が認められ、導入したAADC遺伝子の発現が持続していると考えられる。

本研究は少数例のオープン試験であるが、ベクターによる有害事象は認められず、これまでのモデル動物を使用した前臨床試験から期待された効果が得られた。今後、第2相試験を実施しさらに検討することが望まれる。

<p>研究成果の公表状況</p>	<p>[研究発表]</p> <p>1) Muramatsu S, Fujimoto K, Kato S, et al. , “Phase I trial of AAV vector-mediated gene delivery of aromatic L-amino acid decarboxylase for Parkinson’s disease” , The Japan society of gene therapy (JSGT)’s 15<sup>th</sup> annual meeting, Osaka, July 11, 2009.</p> <p>2) Muramatsu S, Fujimoto K, Kato S, et al., “Aromatic L-amino acid decarboxylase gene therapy for Parkinson’s disease: results from an open-label, phase I trial” , The American society of gene therapy (ASGT)’s 12<sup>th</sup> annual meeting, San Diego, May 29, 2009.</p> <p>3)浅利さやか, 村松慎一, 藤本健一 他 : パーキンソン病の遺伝子治療の PET 解析. 第 50 回日本神経学会総会, 仙台, 2009 年 5 月 22 日.</p> <p>4) 村松慎一 : パーキンソン病の遺伝子治療. 厚生労働科学研究費補助金 (難治性疾患克服研究事業) 「神経変性疾患に関する調査研究」班 平成 20 年度ワークショップ, 東京, 2008 年 8 月 22 日.</p> <p>5) Muramatsu S, Fujimoto K, Kato S, et al. : Aromatic L-amino acid decarboxylase gene transfer for parkinson’s disease : preliminary results of an open-label safety study. The Japan society of gene therapy (JSGT)’s 14<sup>th</sup> annual meeting. Sapporo, June 12, 2008.</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. 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。