

よくお読みください

臨床研究「AADC 欠損症に対する遺伝子治療」

参加のしおり

このしおりは『AADC 欠損症に対する遺伝子治療
の臨床研究』に参加される予定の患者様および御家族に、
具体的な内容を説明するために作られたものです。

内容について、わからないことや聞きたいことがありましたら、
いつでもご遠慮なくお申し出ください。

平成 25 年 5 月 31 日

改訂：平成 25 年 11 月 14 日

改訂：平成 26 年 1 月 10 日

改訂：平成 26 年 10 月 8 日

改訂：平成 27 年 6 月 19 日

改訂：平成 27 年 7 月 8 日

改訂：平成 27 年 8 月 3 日

改訂：平成 29 年 9 月 14 日

改訂：平成 30 年 6 月 21 日

自治医科大学用

目次

1. はじめに	3
2. 代諾者について	3
3. 臨床研究とは	3
4. AADC 欠損症とは	4
5. この臨床研究の概要について	6
6. AAV ベクターとは	7
7. AADC 欠損症に対する遺伝子治療臨床研究の海外での状況	7
8. 臨床研究の具体的な方法	8
A. 参加できる人, できない人	8
B. 臨床研究のスケジュール	9
C. 線条体への治療用ベクターの注射	13
D. 期待される効果	14
E. 予想される危険性および副作用	14
9. 臨床研究への参加予定期間, 参加患者数	20
10. 臨床研究の参加をことわったら	20
11. 途中でやめたくなったら	20
12. 健康被害の治療とその医療費に関して	21
13. 新たな情報のお知らせについて	22
14. あなたの個人情報の保護について	22
15. 臨床研究の成績の使用と公表について	22
16. 研究者以外の者が試料・情報等を閲覧する可能性	23
17. 個人情報の保護と診療情報の開示の問い合わせや苦情の窓口	23
18. 研究の資金源、研究機関の研究に係る利益相反及び個人の収益等、研究者等の研究に係る利益相反に関する状況	24
19. 臨床研究に参加するために必要な費用について	25
20. 臨床研究に参加する間にお願いすること	25
21. この臨床研究の結果から生じる知的財産権について	26
22. 緊急連絡先およびお問い合わせ先について	26
23. 遺伝子治療臨床研究の名称と実施組織体制	27
24. その他	29

1. はじめに

当院では最善の治療を患者さんに提供するとともに、新しい治療法の開発を目指した研究を行っております。

この文書は当院で研究を進めている「遺伝子治療」の手法を用いた「AADC 欠損症」に対する新しい治療法に関する「臨床研究」について研究者（以下「担当医師」という）による説明を補い、あなたに研究内容、あなたのお子さんがこの研究に参加することによる利益と危険性について、理解を深めていただくためのものです。よく読まれて、研究にご協力いただけるかどうかご検討ください。説明の中でわかりにくいことや疑問、心配なことがありましたらどんなことでも、いつでも遠慮なく担当医師にお尋ねください。

2. 代諾者について

あなたのお子さんは、未成年者であること、あるいは成人であっても、病気のために意思表示が難しいために、本人に代わる代諾者の同意をいただきます。代諾者は、ご両親などの親権者をお願いします。よく相談して、同意書にご署名をお願いいたします。同意をいただく過程で、自治医科大学附属病院が選定したコーディネーターがご相談に乗ると共に、この臨床研究への参加の意思を確認させていただきます。ご両親でご意見がまとまらない場合などは、担当医とコーディネーターも交えてご相談を繰り返し、方針を決めていきたいと思っております。

3. 臨床研究とは

臨床研究とは、ある病気の患者さんに新しい治療法を試みて、それが安全であるかどうか、あるいは効果があるかどうかを判定するために医師が行う研究です。その治療法は、患者さんで行う前に動物実験をはじめとして様々な実験を行って、少なくとも動物実験レベルでは安全であることと効果があることが確認されています。

今回参加をお願いする臨床研究は、厚生労働省の指針の中で「疾病の治療を目的として遺伝子または遺伝子を導入した細胞を人の体内に投与すること」と定義されている遺伝子治療に相当するもので実際の診療に携わる医師が医学的必要性・重要性に鑑みて、立案・計画して行うものです。製薬会社等が行う新薬の安全性・有用性を調べ、厚生労働省の承認を得るための臨床試験、いわゆる治験で

はありません。この遺伝子治療臨床研究は、[自治医科大学附属病院遺伝子治療等臨床研究倫理審査委員会](#)と国の審議会の厳格な審議を受けて承認された後に行われます。私たちの研究もこのような厳しい審査を受けて認められたものです。

ただし、動物で安全かつ効果があったからといって人でも同じように安全で効果があるとはいいきれません。したがって、多くの患者さんに応用する前に、少ない患者さんで治療を行い、安全性と効果を確認する必要があります。このように、臨床研究には文字どおり研究的な一面があることを十分ご理解の上、以下の文章を読み、説明をお聞きください。

4. AADC 欠損症とは

脳はものを考えたり動く命令を発するなど、様々な働きをしています。脳にはたくさんの神経細胞があります。肝臓にも細胞はたくさんありますが、肝臓はものを考えたり動く命令を発することはありません。脳と肝臓はどう違うのでしょうか？

脳はたくさんの神経細胞があり、お互いに情報をやりとりしながらネットワークを形成して複雑な働きをします。これに対して肝臓の細胞は、細胞それぞれが重要な働きをしますが、お互いに情報をやりとりすることはほとんどありません。

細胞間の情報のやりとりは「神経伝達物質」と呼ばれる化学物質によって行われます。たとえばA細胞がB細胞に情報を伝えるとしましょう(図1)。A細胞は神経伝達物質を放出します。これがB細胞の受容体に結合して情報が伝えられます。現在脳では約40種の神経伝達物質が見つかっており、ドパミン、セロトニン、ノルアドレナリンなどはそれらの1つです。

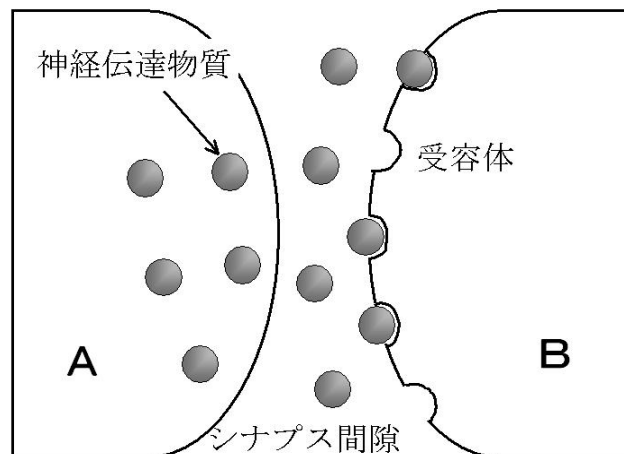


図1 神経細胞間の情報の伝達

神経伝達物質は1つの神経細胞(A)から放出され、次の神経細胞(B)の受容体に結合して情報を伝えます。この神経細胞(A)と神経細胞(B)の間のすきまをシナプス間隙かんげきと呼びます。

芳香族アミノ酸脱炭酸酵素 (Aromatic L-amino acid decarboxylase, AADC) 欠損症は、カテコールアミンとセロトニンを合成する酵素である AADC をコードする遺伝子の変異により発症する常染色体劣性遺伝性疾患じょうせんしよくたいれつせいいでんせいしつかん (患者さんのご両親から病気をおこす遺伝子を受け継いで起こる病気) です。この酵素は、チロシンからドパミンに、また、トリプトファンからセロトニンに代謝する過程に作用します。ドパミンからはノルエピネフリン、エピネフリンが合成されるため、これらのカテコールアミン全体が低下し、またセロトニンからはメラトニンが合成されるために、メラトニンも低下します。このような神経伝達物質であるカテコールアミンとセロトニンの合成が障害されて、適切な神経活動の情報が伝わらないために、著しい運動障害、異常眼球運動、自律神経症状、神経障害、睡眠障害を発症します。特徴的な発作は、眼球が上方や寄り目に固定、眼振をおこす異常眼球運動 (Oculogyric Crisis) で、異常な姿勢や喘鳴 (ゼロゼロとした呼吸) を伴いながら全身を硬直させる動作が長時間続きます。AADC 欠損症の治療薬としては、AADC の補酵素であるビタミン B6 や、ドパミン作動薬、ドパミンとセロトニンを代謝するモノアミン酸化酵素阻害薬、抗コリン薬、および L-dopa (レボドパ) などが単独、もしくは併用で試みられていますが、軽症例では運動機能の改善も報告されているものの、典型的な重症例ではほとんど効果がみられていません。レボドパは本来、線条体の中で AADC の働きによってドパミンに変えられるため、AADC がほと

んど働かない重症例では効果が乏しいのです。そのため、新たな治療法の開発が望まれていました。

5. この臨床研究の概要について

『AADC 欠損症に対する遺伝子治療』は現在開発中の治療法です。ほぼ欠損している AADC という酵素の遺伝子を、2 型アデノ随伴ウイルス (AAV) ベクターを使って線条体の細胞に入れ AADC を作らせます。その結果ドパミンやセロトニンが効率よく作られるようになり、運動機能が改善することが期待されます。

進行性パーキンソン病に対する AADC を用いた遺伝子治療の臨床研究は、日本と米国において平行して行われています。自治医科大学附属病院では、症状が進行してレボドパの効きが悪くなった患者さんを対象にこの臨床研究を実施しました。

今回の AADC 欠損症に対する遺伝子治療は、台湾で治療が試みられ、すでに運動機能の改善が報告されています。その報告と同様の方法で自治医科大学附属病院とちぎ子ども医療センターで行います。

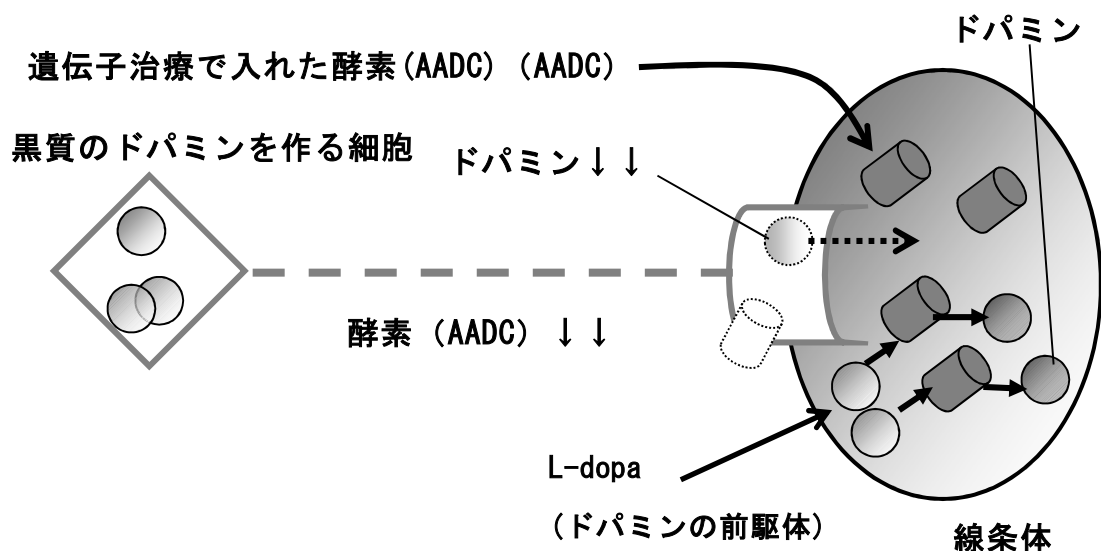


図 2 この治療法の模式図

AADC 欠損症はドパミンを合成する AADC がいないため、黒質の神経細胞から線条体へ来るドパミンが減ることで発病します。ドパミンを合成する酵素の遺伝子を線条体に注射して酵素を産生させ、ドパミンの前駆体である L-dopa からドパミンを合成させます。

6. AAV ベクターとは

アデノ随伴ウイルス（AAV）は自然界に存在するありふれたウイルスの1つで、多くの人が気づかぬうちに感染しています。それ自身では増えることができず、人の病気を起こしません。ウイルス由来のタンパク質の遺伝子を取り外して、空いた部分に治療用の遺伝子を載せたものが治療用ベクターです。今回は空いた部分に AADC の遺伝子を入れます（図 3）。AAV にはウイルス表面のタンパク質の違いによっていくつかの型がありますが、今回使用するベクターはそのうちの 2 型の AAV を元にして作製されたものです。米国においては、2 型 AAV ベクターを使用したいくつかの臨床研究が既に行われており、これまでに、のう胞性線維症（欧米に多い遺伝病）80 名、血友病 15 名、カナバン病（小児の遺伝性病）10 名、パーキンソン病 23 名の合計 128 名の患者さんに使用されていますが、特段の問題は報告されていません。



図 3 治療用ベクターの構造

自然界のアデノ随伴ウイルスは、荷台にウイルスのタンパク質を合成する遺伝子を積んだトラックにたとえられます。このウイルス由来の遺伝子を取り除いて、ドパミンを合成するヒトの酵素の遺伝子（AADC）に積み替えたトラックが治療用ベクターです。

あなたのお子さんに注射するベクターは、タカラバイオという会社で作られます。

7. AADC 欠損症に対する遺伝子治療臨床研究の海外での状況

2012 年に、台湾から AADC 欠損症に対する遺伝子治療を実施した結果が報告されました。論文報告では、対象は 4 人の患者で、4-6 歳時に治療を実施し、現在

5-6歳の男児1例、女児3例でした。方法としては、ヒトAADC遺伝子を組み込んだ2型AAVベクターを脳の線条体（被殻）に定位脳手術的に注入しました。その結果、治療開始前は、全員寝たきりの状態で自発運動は少しのみでしたが、遺伝子治療実施1-2週間後には眼瞼下垂が改善し、1か月後からジスキネジアが改善し始め、それと共に運動機能が改善し始めました。1例は、3か月後から首が座り、6か月後にお座りが可能となり、13か月後には、臥位から自分で座ることができ、おもちゃを手に持って遊べるように、16か月後には支えて立つことが可能になりました。1例は、3か月後に首が座り、9か月後に体を支えて座ることが可能になり、他の2例でも首のすわりが確認できました。その後の情報では、実施例数は8例になっており、3例で座位保持可能のうち2例は支えての立位可能に、4例で支えての座位保持可能に改善しています。副作用に関して、一番多かったのは一過性のジスキネジアという不随意運動の悪化でした。2例で口部から顔面のジスキネジアで嚥下障害を来し、1例では3か月間チューブ栄養が必要になりました。1例で、チアノーゼを伴う無呼吸発作が10か月間繰り返されました。1例は、治療前から全身状態が悪かった例で、治療後に在宅療養していて、下痢と嘔吐からくる脱水、ショックにより心停止になり受診され、現在も臥床状態の方がおられます。

台湾では、現在、17例以上に実施されています。

日本では、この遺伝子治療臨床研究として、2015年6月から、4歳から19歳の患者6例に実施しました。6例とも、大きな有害事象はなく経過しています。眼球上転発作、ジストニア発作の減少、運動機能の改善が得られています。有害事象としては、四肢の小さな舞蹈病様運動が起きたのみでした。

8. 臨床研究の具体的な方法

A. 参加できる人、できない人

この臨床研究に参加できるのは、次の患者さんです。

- ① 運動機能障害、ジストニア等の症状を持つ、AADC欠損症で、髄液検査所見、酵素活性測定あるいは遺伝子診断のいずれかにより診断が確定している患者さん。
- ② 治療実施時に2歳以上の方。

- ③ 他の神経変性疾患を示唆する所見を認めない患者さん。
- ④ 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方。
- ⑤ 研究に参加する前の少なくとも1か月間、内服薬を変更していない方。
- ⑥ ご家族の方へ、十分な説明が行われた上で同意が得られ、同意書に署名された方。

この臨床研究に参加できないのは、次の患者さんです。

- ① 脳血管障害をはじめ、明らかな心血管疾患を有する方。
- ② 脳内の悪性新生物、臨床的に明らかな他の神経疾患を合併している方。
- ③ 5年以内に治療済みの皮膚がん以外の悪性腫瘍を認めた方。
- ④ 収縮期血圧 160mmHg 以上の高血圧を認める方。
- ⑤ 血液凝固異常のある方、あるいは抗凝固療法の必要な方。
- ⑥ 臨床的に明らかな免疫異常のある患者さん、あるいは免疫抑制薬が必要な方。
- ⑦ MRI が撮影できない方。
- ⑧ 治療前に FMT-PET で AADC 欠損症で一般的に認められる異常所見を認めない方。
- ⑨ 重い薬物アレルギーのある方。
- ⑩ 過去6か月以内に他の臨床試験に参加したことのある方。
- ⑪ 重い肝臓病、重い腎臓病、コントロールが困難な糖尿病の方。
- ⑫ 全身状態が重篤な状態である方。
- ⑬ その他、総括責任者が本臨床研究の対象として不相当と判断した方。

これらの条件に当てはまるかどうかの判断には、高度の医学的知識が必要なことが含まれています。あなたのお子さんがこの条件に当てはまるかどうかの判断は、総括責任者が行います。

B. 臨床研究のスケジュール

治療用ベクターの注射10日前から注射後2週間の間は、自治医大とちぎ子ども医療センターに入院していただきます。この間に診察やビデオの撮影、各種の検査を行います。これらは治療効果の評価とともに、治療による副作用の有無を確

認する目的で行われます。詳細については日程表をご覧ください。尚、PET 検査は治療前であればいつでも可能であり、また、頭部 MRI 検査は原則として治療前 3 か月以内に実施しますが、必要により、それより前に実施した検査を治療前の検査として使用します。

治療効果の判定のため、治療用ベクターの注射 1 か月前から注射 3 か月後の間は、原則として筋緊張緩和薬や抗てんかん薬は変更できません。ただし治療後に薬剤の効果が強くなってしまう場合には、のむ量を減らして対処します。

あなたのお子さんから治療用ベクターがどのようにからだの外に出るかを調べるため、お子さんの血液を手術前、手術の後連続 2 日間および 1 週間目に採取して検査します。もし、これらの中から治療用ベクターが検出されたときは、検出されなくなるまで調べます。

V.5 評価スケジュール

評価スケジュール表

評価スケジュール1年目

	Base line	手術	術後管理		評価 1	評価 2	評価 3	評価 4	評価 5	評価 6	評価 7	評価 8	評価 9	評価 10	評価 11	評価 12	評価 13	評価 14	評価 15	
			個室管理 (注2)	Day 3	Day 7	Day 14 (注3)	Day 28	Day 42	Day 56	3M	4M	5M	6M	7M	8M	9M	10M	11M	12M	
発作記録	○		Day 0	Day 1	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
一般身体所見	○	○			○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
神経学的所見	○	○			○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
AIMS	○																			
ビデオ撮影	○																			
認知・発達検査	○																			
服薬の確認	○	○			○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
有吉事象の有無	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
PET scan	○ (注4)																			
頭部MRI	○ (注4)				○															
頭部CT		○ (直後)		○																
脳波	○																			○
髄液	○																			○
血液	○																			○
凝固	○																			○
生化学	○																			○
AAV抗体	○																			○
PCR (血清) (注1)				○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

* 全ての臨床検査は Base line 評価の時に実施する (心電図も含む)。

注 1 PCR が陽性の場合、Day3 以降は直続2検体が陰性になるまで採取を継続する。

注 2 術後は陰正個室に隔離。Day1, 2とも陰性であれば隔離解除。PCR 陽性ときは Day 3 以降も個室管理を継続する。

注 3 術後は状態が安定するまで PICU に入院。最低、術後2週間まで入院予定。

注 4 Base line の PET 検査は期限を設定しない。頭部MRIは原則として-90~-1に実施するが、状況により、それ以前に実施した検査結果の使用も可能。

評価スケジュール 2～5年目

	評価 16	評価 17	評価 18	評価 19	評価 20	評価 21	評価 22	評価 23	評価 24	評価 25	評価 26	評価 27	評価 28	評価 29	評価 30	評価 31
	15M	18M	21M	24M	27M	30M	33M	36M	39M	42M	45M	48M	51M	54M	57M	60M
発作記録	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
一般身体 所見	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
神経学的 所見	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
AIMS		○		○				○				○				○
ビデオ撮影		○		○				○				○				○
認知・発達検査		○		○				○				○				○
服用薬の 確認	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
有害事象の 有無	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
PET scan				○												○
脳波				○				○				○				○
髄液								○								
血液				○				○				○				○
生化学				○				○				○				○
PCR (血清) (注1)	(○)	(○)	(○)	(○)	(○)	(○)	(○)	(○)	(○)	(○)	(○)	(○)	(○)	(○)	(○)	(○)

注1. PCR に関しては連続3検体が陰性になるまで採取を継続する。
 なお、血液検査、凝固検査、生化学検査、髄液検査に含まれる項目は、次に示すとおりである。
 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、好中球数、好塩基球数、好塩基球数、血小板数
 凝固検査 PT, aPTT, INR
 生化学検査 BUN, クレアチニン, Na, K, Cl, 血糖, 総タンパク, アルブミン, GOT (AST), GPT (ALT), AIP, GGT (γ-GTP)
 髄液検査 髄液圧, 細胞数, 蛋白, 糖, L-Dopa, Dopamine, 5HTP, HVA, 5HIAA

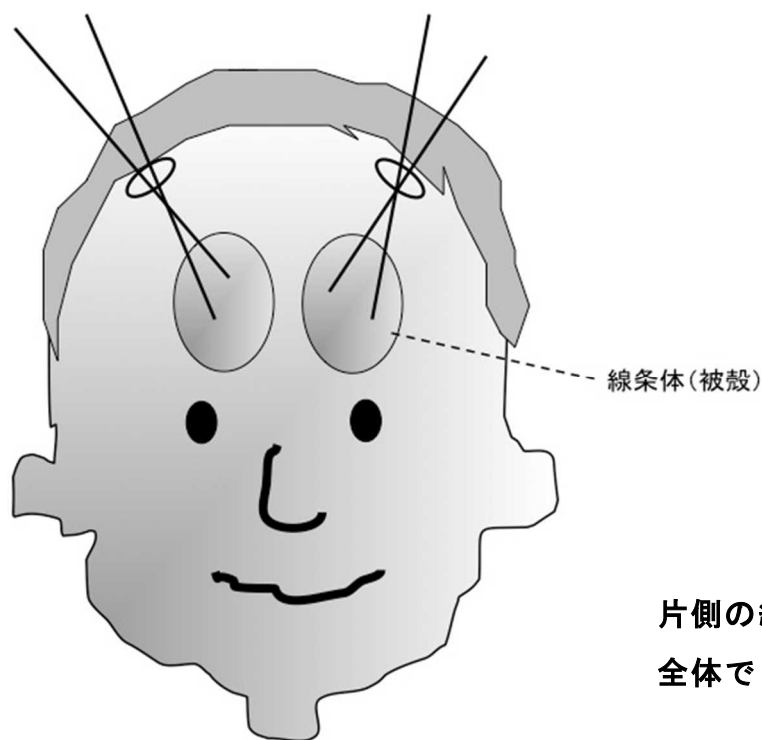
C. 線条体への治療用ベクターの注射

治療用ベクターは外科手術によって線条体に注射します。手術は全身麻酔をかけて行いますので、患者さんは手術中に苦痛を感じることはありません。手術では、まず位置決めをするための枠（フレーム）を4つのネジで頭の骨に固定します。フレームを付けた状態で造影剤を使って頭部のCTスキャンを撮影し、前日にやはり造影剤を使って撮影しておいた脳のMRI画像（詳しい断層写真）と重ね合わせ、治療用ベクターの注射場所を決めます。線条体（被殻）の左右それぞれ2か所、全体で4か所に注射します（図4）。

専用の注射針を使用

して治療用ベクターを
ゆっくり注射する

頭の骨に開ける穴の
直径は1.2 cm



片側の線条体に2か所
全体で4か所に注射する

図4 治療用ベクターの注射

治療用ベクターは、全身麻酔をしたあなたのお子さんの頭の骨に、右と左に1つずつ小さな穴を開け、そこから線条体まで細い管を入れて注射します。

頭の骨に開ける穴の大きさは直径 1.2 cm です。1つの穴から方向を変えて2回針を刺すことによって、片側の線条体（被殻）の異なる2か所に注射します。

治療用ベクターは、各場所に最大 50 μ l ずつ、4か所に分けて合計 200 μ l を注射します。広く行きわたるように、注射は時間をかけてゆっくりと行います。具体的には専用のポンプを使って1分間に3 μ l の速さで注射しますので、1か所につき17分かかります。計4か所に注射するのに70分程度かかることとなります。手術全体にかかる時間は約8時間を予定しています。治療用ベクターは、既に台湾の症例で報告された治療量と同等量を注射します。具体的には、 2.0×10^{11} ベクター量を注入します。手術直後は、自治医科大学とちぎ子ども医療センター PICU にて全身管理を行います。

D. 期待される効果

この治療によって、主に黒質-線条体路のドパミン活性が上昇することにより、運動機能を中心に症状の改善が期待されます。

当院で行われた、パーキンソン病モデルのサルを用いた同じ遺伝子治療研究では一度注射した遺伝子の効果は少なくとも数年間続くことがわかっています。

E. 遺伝子治療に伴う危険性および副作用

遺伝子治療では、病気を治すための遺伝子を患者さんの細胞の中に入れるための「運び屋」として、自然界に存在するウイルスを作り替えて利用します（これを「治療用ベクター」といいます）。ウイルスにはたくさんの種類があり、天然痘やポリオなど重い病気を起こすものから、軽い風邪を起こす程度のもの、かかったとしても全く症状の出ないものまで様々です。今回使う治療用ベクターのもとになる AAV はヒトに対して病気を起こすことがないと報告されております。しかも治療用ベクターの安全性を増すために、からだの中で増えることができないように作り替えてあります。

AAV とは全く別のウイルスを用いた遺伝子治療では、生命にかかわる重い副作用がこれまでに2件報告されています。

ケース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）

ある種の遺伝病（オルニチントランスカルバミラーゼ欠損症）の18歳男性に対し、アデノウイルスベクター（今回使用するAAVベクターとは異なります）を全身投与したところ、血液障害と多臓器不全を起こし4日後に死亡しました。アデノウイルス投与を受けたときの患者さんの状態が良くなかったことに加え、血液中に投与したアデノウイルスの量が多くて免疫反応が強く出過ぎて、全身性炎症反応症候群と呼ばれる状態に陥ったと推定されています。

ケース2：レトロウイルスベクターによる白血病発症（2002～2008年、フランス）

ある種の白血球が足りず、細菌やウイルスに全く抵抗力を持たないX連鎖重症複合免疫不全症という遺伝病に対し、1999年からフランスでレトロウイルスベクターを用いた遺伝子治療が始まり、めざましい効果をあげました。ところがその後、同国で治療を受けた15名の患者さんのうち3名が白血病になり、1名が亡くなりました。レトロウイルスは染色体に遺伝子を組み込むのが特徴で、その組み込む位置によって癌化の引き金となる可能性があります。これらの患者さんでは実際にそれが起こったことに加えて、この治療自体がある種の白血球をどんどん増やす作用をねらったものであるという特殊事情が重なり、白血病になったと考えられます。

今回の臨床研究では、病原性のないAAVをもとにしたベクターを使います。AAVに対する身体の反応は、アデノウイルスに比べればかなり弱いものです。しかも今回の臨床研究では頭の中のごく狭い範囲にベクターを注射するので、ケース1のように血管内にベクターを注射するのと異なり、全身性の反応（全身性炎症反応症候群）は起こりにくいと考えられます。またAAVベクターはレトロウイルスベクターと異なり、あなたのお子さんの染色体に遺伝子を組み込む力はほとんどありません。たとえ組み込みが起こったとしても神経細胞は既に増える能力を失っているため、ケース2のように癌が発生する可能性も極めて小さいと考えられます。

1) ウイルスベクターを使うことで起こる危険性

この臨床研究では2型AAVベクターをヒトの脳に注射します。サルにこの

ベクターを注射する実験では副作用はありませんでした。また、このベクターをヒトの肺や筋肉に入れた臨床研究でも重い副作用はみられませんでした。しかし、思いがけない合併症が起こる可能性も考えられます。

① 炎症（白血球が局所に集まる反応）

ベクターを注射することで炎症反応が起こり、さらに免疫反応によって脳炎、脳浮腫や脳出血が起こる可能性はゼロではありません。強い炎症反応で頭の中の圧が上がったり、これによる脳の血流障害が起きたり、最も重症の場合には脳ヘルニアが引き起こされる可能性もあります。脳ヘルニアとは、脳の一部が大きく腫れて元の位置からはみ出すことで脳の他の部位を圧迫することをいい、昏睡などの重篤な症状を引き起こします。

この臨床研究では、患者さんを注意深く観察し、万一合併症が起こった場合にはそれをできるだけ早くとらえて、軽いうちにすばやく治療することになっています。

② 免疫反応（体内に入ってきた物質を除去しようとするからだの反応）

注射した治療用ベクターに対して免疫反応が起きる可能性があり、その結果遺伝子を入れた神経細胞が壊されたり、治療遺伝子が働く期間が短くなることも考えられます。しかしこれまでの動物実験の結果から、このようなことは起こりにくいと思われれます。免疫反応によって、その後に行われる同じベクターを用いた遺伝子治療の効果が弱くなることも考えられます。その場合患者さんは、その後のAAVベクターを使った遺伝子治療がすべて受けられなくなることがあります。

③ 神経細胞に遺伝子を入れることで起こる異常（発癌の可能性）

この治療用ベクターが細胞に入った場合、細胞の染色体に遺伝子が組み込まれる可能性があります。その確率は非常に小さいと考えられます。AAVベクターは、神経細胞などの分裂していない細胞では染色体へ組み込まれづらいのですが、分裂する細胞では組み込まれる可能性があります。小児では、脳内にも分裂細胞が少数ながらもあり、また、血中に入れば肝臓で分裂細胞に組み込まれる可能性は否定出来ません。しかし、これらを確認した報告はなく、実際に起こるかどうか不明です。

ベクターは脳に注射しますので、もし起きるならば、遺伝子の組込みは脳細胞で起こる可能性が最も高いと考えられます。しかしそれ以外の場所でも組込みが起こる可能性はあります。

治療用ベクターが細胞の染色体に組み込まれたときに最も心配なことは、癌の危険が高まることです。染色体に外からの遺伝子が入ることにより、癌を起こす遺伝子が働き出したり、癌を抑える遺伝子が働かなくなったりすることがあります。もともと非常に高率（～80%）に肝臓癌を生じるマウスに AAV ベクターを投与した際に肝臓癌の発生率が上昇したという報告がありますが、通常の動物では AAV ベクターにより癌が発生したという報告はなく、危険性は極めて低いと考えられます。

④ ベクターが生殖細胞に感染する危険性（子孫への影響の可能性）

ベクターの遺伝子が卵子や精子などの生殖細胞に組み込まれる可能性は極めて低いものと思われませんが否定はできません。将来、お子さんが子どもを作る時にはご相談下さい。

⑤ ベクターが増えて散らばる危険性

治療用ベクターが身体の中で増えることはありません。治療に使われたベクターのうち体外に出されるものはごく一部分と思われませんが、出された場合にそのベクターが他人に感染する可能性がないとはいえません。このような事情から治療の後一定の期間（2週間を予定しています）は、外出や退院を控えていただき、その間あなたのお子さんの血液を検査してベクターが出ていないかどうかを確認します。術後 48 時間（2 日間）は個室に入ってください。2 日目にベクターの排出が認められた場合には、引き続き個室に入ってください。

2) 手術に伴う危険性（手術の合併症）

一般的に、このような脳手術に伴う合併症は軽いものを含めても大人では 5% 以下と考えられています。出血、感染および麻酔の合併症がその主なものです。

ただし、小児に対するこのような定位脳手術は多く行われておりません。そのため、小児における合併症は明瞭ではなく、安全性は確立していませんが、成人と同じ方法で行います。また、小児での定位脳手術の経験がある脳外科医が手術

を実施します。

① 出血（頭の中に出血する可能性）

脳に刺す針は、頭の骨に開けた小さな穴から、我々の目で見えないところをおりますので、血管に当たるとそれを傷つけ出血する危険があります。その可能性は、2～3%と報告されています。仮に出血が起こった場合でも、症状を残さない程度の小さな出血が普通です。しかし稀には重い麻痺を残したり、命にかかわるほどの大出血を来すこともあります。

線条体（被殻）に至るまでに針がとおるのは前頭葉です。この場所では出血が起きても症状を出すことは比較的少ないと思われれます。認められる可能性のある症状は、注意力や記憶、感情、意欲の障害、言葉が出なかったり呂律が回らないこと、手足の麻痺などです。万一、後遺症を残す可能性がある大きな出血を来した場合には、遺伝子治療を中止して、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します。

パーキンソン病に対する遺伝子治療臨床研究では、これまでに自治医大で手術した6名の患者さんのうち1名の方に、前頭葉の出血が生じ、術後に意欲の低下、軽い片側の手足の麻痺、呂律が回らないという症状がありました。これらの症状は一時的で、その後消失しています。画像検査では、脳の出血した所に傷あとが検出されます。この部分の脳組織は完全には回復しません。また、米国で行われた同様の手術では、手術した10名中の2名の方に脳出血を生じました。そのうちの1名の方は麻痺を伴う出血でしたが、ほぼ回復しています。もう1名の方は無症状でした。このような出血が生じる可能性を低くするため、今後行われる手術に際してはベクター注入時に針先を同じ位置に固定しないようにするなど方法を改善します。

② 感染（細菌が入る可能性）

治療用ベクターを溶かした液は完全に無菌です。したがって感染の危険は極めて低いと考えられます。しかし皮膚を切開して頭の骨に穴を開ける操作によって髄膜炎などの感染症を引き起こす危険もごくわずかながらありますので、通常の脳神経外科手術時に使う抗生物質を予防的に使います。

③ 麻酔の副作用・合併症

手術および PET や MRI などの一部の検査は、全身麻酔をして実施します。全身麻酔の副作用と合併症については、この承諾書とは別に麻酔科医より説明します。その際に、麻酔についての承諾書を頂きます。

3) AADC 遺伝子導入に伴う副作用

治療前は、脳内でドパミン、ノルアドレナリン、アドレナリンおよびセロトニンが欠乏している状態で、その前駆体である L-dopa や 5-HTP が過剰になっています。そこに、代謝酵素を導入するために、カテコールアミン、セロトニンが急激に増加し、一過性にドパミン、セロトニン過剰による症状が出現する可能性があります。台湾での治療で一番多かったのは一過性のジスキネジアで、口部から顔面のジスキネジアで嚥下障害を来し、3 か月間経管栄養を要した例もありました。また、チアノーゼを伴う無呼吸発作が 10 か月間反復した例もありました。

手術直後は PICU で管理し、副作用に留意して、出現時には迅速に対応します。

4) 遺伝子治療臨床研究計画で実施される検査に伴う危険性

この遺伝子治療臨床研究では、治療前後に、危険性を伴う可能性のある検査を実施します。

前述の様に、PET 検査や MRI 検査は、全身麻酔で行うため、麻酔に伴う危険性があります。また、PET 検査では、微量ですが被曝し、頭部 MRI で造影剤を使用する場合には、造影剤によるアレルギー反応や腎臓への負担が出る可能性があります。これらの検査の時には、あらためて御説明し、承諾を得ます。

髄液検査では、非常に稀ですが、髄液検査部位から髄液が漏れて髄液量が減少して頭痛を起こしたり、針を刺した所の周囲に出血を起こしたり、髄膜炎が誘発されるなどの危険性があります。

5) その他、予想できない副作用

上記以外にも予想できない重い副作用が現れる可能性があります。その一部は個人差によるものと考えられます。予想できない副作用の中には回復不可能なものが含まれる可能性があります。このような場合、できるだけ適切な処置をとらせていただきます。

6) 同じベクターでの治療を受けたパーキンソン病患者1名が、治療後6週間の時点で、突然死されました。治療後の経過は順調で、パーキンソン病の他にとくに症状はありませんでした。病理解剖では脳のベクター注入部位に出血などの病変はなく、心臓や肝臓などの全身の臓器にも死因となる病変は認められませんでした。これらの経緯や病理所見について[自治医科大学附属病院遺伝子治療等臨床研究倫理審査委員会](#)において審議が行われました。この委員会では、上記の所見に加え、パーキンソン病では死因は不明であるものの突然死の頻度が14% (6/44例) あるという他施設の報告も考慮された結果、遺伝子治療と今回の1人目の方の突然死との間には因果関係は認められず、遺伝子治療を継続することに問題はないとされております。

9. 臨床研究への参加予定期間、参加患者数

この治療用ベクターの注射手術の前4週間から9か月後までを研究期間としますが、長期における安全性や効果の持続性を調べるために、さらに4年3か月(合計5年間)にわたり検査や調査を行う予定です。ただし、これ以降も15年間にわたり定期的に受診していただき、診察と血液検査などを行います。

参加していただく患者さんは全部で8名を予定しておりますが、新たに診断された患者が出た場合には追加実施を検討します。

10. 臨床研究の参加をことわったら

この臨床研究に参加されるかどうかはあなた(あなたのお子さん)の自由です。もし、あなたがこの治療への参加をことわっても、担当医師はあなたのお子さんに合った他の治療法で治療を行いますので遠慮なくお申し出ください。参加をことわったからといって、あなたのお子さんが不利になるようなことはありませんのでご安心ください。

11. 途中でやめたくになったら

この臨床研究に参加することをお決めになった後でも、治療用ベクターの注射手術前にこの治療をやめたくになったら、担当医師にお知らせください。あなたの自由意思で、いつでも取りやめることができます。中止の後は、担当医師が責任を持ってあなたのお子さんに最も適した他の治療を行います。その場合あなたの

お子さんが不利になるようなことはありません。

ただし、治療用ベクターの注射手術を受けた後は、脳に入れた治療用ベクターを取り除くことはできません。あなたが手術の後に臨床研究への参加の中止を申し出られても、あなたのお子さんのからだから治療用のベクターが排泄されないことが証明されるまでは、退院することができません。ベクターは体外に排泄されない可能性が高いのですが、仮に排泄されてもその期間は手術後 14 日以内と予想されています。またあなたが手術の後に臨床研究への参加の中止を申し出られた場合でも、あなたのお子さんの安全のために、手術後の定期的な診察や血液の検査などは実施します。

1 2. 健康被害の治療とその医療費に関して

この臨床研究に関してあなたのお子さんが副作用などによる何らかの健康被害を受けた場合は適切な治療が受けられますので、すぐに担当医師に連絡してください。あなたのお子さんの健康被害がこの臨床研究と因果関係があるかどうかの判定は、研究者とは利害関係のない独立した審査委員会が行います。この臨床研究との関連が否定できない副作用に対する検査や治療にかかる医療費は、本臨床研究グループが支払いますので、患者さんの医療費負担はありません。また、臨床研究で起こった健康被害により、他の医療機関で検査・治療された場合は、症状が固定するまで（最長 1 年まで）の自己負担分の医療費を本臨床研究グループが支払います。ただし、医療費以外の実費や、症状が固定した後の治療費や療養費については補償されません。

たとえば、医師の側に過失がなくても、副作用として手術で大出血することがあります。そのような場合、医師は直ちに脳出血の治療に力を尽くします。幸いに命が助かって脳出血のために片麻痺などが残る場合や、最悪の場合はねたきりになることがあります。そのときにはリハビリテーション療法を十分に行って運動機能などの回復を図ります。このような急性期と回復期の医療費は研究グループが支払います。このような場合、リハビリテーションで運動機能などが回復するのは、大多数の方では 6 か月の間と考えられています。まれにはそれを超えて回復がみられるとの報告もありますが、回復のスピードは遅く、1 年経ちますと実質的には症状が固定して、それ以上の回復が望めないと考えられます。この

ように症状が固定した後の医療費は補償されません。また、急性期と回復期にかかる医療費以外の費用、たとえば患者さんご自身やお見舞い等でご家族が病院においでになるときの交通費や食事代なども補償されません。さらに、急性期と回復期の治療の間に、あなたやご家族がこの治療に関係して仕事を休んだりしたために収入が減ったとしましても、それも補償されません。

この臨床研究では、治療用ベクターを脳内に注射するという新規の治療を実施します。これまで動物実験を重ね、安全性には十分配慮してきましたが、予測できない副作用が起こる可能性はゼロではありません。このような場合でも、研究グループができるだけのことはいたします。

1 3 . 新たな情報のお知らせについて

本臨床研究に参加中、新しい情報（例えば本臨床研究と同様の試験が海外で行われた場合の成績等）が得られることがあります。このような新しい情報を知ることによって、あなたが本臨床研究への参加をやめるという判断をされるかもしれません。したがって、本臨床研究に関連する全ての情報はできるだけ速やかにお知らせし、本臨床研究に継続して参加されるかどうかについて、担当医師があらためてお尋ねします。

1 4 . あなたの個人情報の保護について

自治医科大学においては、あなたのお子さんの個人情報（お名前、住所、電話番号などの個人を特定できる情報）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）にしたがって取り扱われます。

本臨床研究で扱うあなたのお子さんの個人情報は、主として年齢、症状の経過観察、検査データ、ビデオ記録等、あなたのお子さんの生命を守るために使用します。その他、特別な目的で使用する場合には、事前にあなたに説明し、ご了解を頂いてから使用します。

1 5 . 臨床研究の成績の使用と公表について

個人情報は適切に管理し、あらかじめあなたの同意を得ることなく第三者に提供することは絶対にありません。

自治医科大学附属病院遺伝子治療等臨床研究倫理審査委員会における審査や国の審議会における審査の過程において、厚生労働省の担当官および審議会の委員が、あなたのお子さんの個人情報を取り扱うことがあります。いずれの場合も、あなたのお子さんの個人情報はすべて秘密として取り扱われます。

本臨床研究から得られたデータを学会などで発表、論文として医学雑誌などに発表する場合は、個人を特定できない形すなわち個人情報を保護して公開します。

また、AAV ベクターを、将来一般の治療薬としてあなたのお子さんと同じ病気で悩む患者さんに使用するためには、厚生労働省で定められた基準に従って、さらに詳細な臨床試験を行い、より多くの患者さんの有効性と安全性のデータを集めなければなりません。そのためには、大学病院だけではなく、AAV ベクターを開発する企業にも臨床研究の企画・立案に参加してもらう必要がでてくるかもしれません。その際、この臨床研究の結果は、AAV を開発するための資料として、当該企業に開示されるかもしれません。もちろん、企業に開示する情報は今回の臨床研究結果に限定したもので、参加していただいたあなたのお子さんの個人情報は完全に匿名化した上で、プライバシー保護を厳守いたします。ただ、現時点において、このような企業はなく、またそれを希望している企業もありません。

1 6 . 研究者以外の者が試料・情報等を閲覧する可能性

本研究では、研究が適正に実施されているかどうかを確認するために、モニタリングと監査が行われます。そのため、研究対象者の秘密が保全されることを前提として、自治医科大学の職員でモニタリング及び監査に従事する者や自治医科大学附属病院遺伝子治療等臨床研究倫理審査委員会が、必要な範囲内において研究対象者等に関する試料・情報を閲覧します。

1 7 . 個人情報の保護と診療情報の開示の問い合わせや苦情の窓口

自治医科大学では、個人情報の保護や診療情報の開示に関する問い合わせや苦情の窓口を設けております。この研究に関係した個人情報の保護や診療情報の開示についてのご質問や苦情の窓口は以下のとおりです。

個人情報の保護に関する事柄：自治医科大学附属病院経営管理課

(電話 0285-58-7103)

診療情報の開示に関する事柄：自治医科大学附属病院医事課

(電話 0285-58-7115)

診療情報の開示は次のような手続きで申請できます。

1) 診療情報の開示を申請できる方

- ・ 対象者のご両親
- ・ あなたが何らかの身体的あるいは精神的な理由で申請できない場合は、法律で決められた代理人あるいは2親等以内の親族です。

2) 診療情報の開示申請に必要な書類

- ・ 対象者のご両親が申請する場合は、運転免許証、パスポート、健康保険者証、国民年金手帳、厚生年金手帳などの申請者の身分を証明する書類をお持ちください。
- ・ 法定代理人や上に述べた親族が申請する場合は、申請する人の身分を証明する書類（運転免許証、パスポート、健康保険者証、国民年金手帳、厚生年金手帳など）と、あなたとの関係を証明する書類（戸籍謄本、健康保険者証など）をお持ちください。

3) 申請の仕方：上の書類をお持ちいただき、自治医科大学附属病院医事課で所定の書類に記入いただきます。

4) あなたの申請書は、自治医科大学附属病院内に設置されております診療情報提供委員会で審議され、診療情報の開示を行うかどうか決定されます。

18. 研究の資金源、研究機関の研究に係る利益相反及び個人の収益等、研究者等の研究に係る利益相反に関する状況

(1) 資金源

この研究は、国立研究開発法人日本医療研究開発機構の『難治性疾患実用化研究事業』委託研究費を用いて実施します。

(2) 利益相反の状況

直接的な利益相反に関する状況、利益相反マネジメント・ポリシーに定める年度別にとりまとめた利益相反の状況を記入し、自治医科大学利益相反委員会の審査を受けています。

分担研究者の村松慎一は、遺伝子治療を推進する企業である(株)遺伝子治療研究所の役員です。

19. 臨床研究に参加するために必要な費用について

臨床研究には、健康保険等の公的な医療保険は適用されません。その代わりに、臨床研究に参加するために必要な経費、たとえば治療用ベクターの代金や手術にかかわる費用、入院中の個室の代金、PET 検査費用（治療用ベクターを注射して6か月後から5年後まで）などは本臨床研究グループがすべて負担します。この臨床研究に参加することで、あなたのお子さんに今まで以上に余分なお金を負担していただくことはありません。

ただし、この臨床研究の期間内であっても、この臨床研究と関係のない病気の医療費は、これまで通りあなたのお子さんの負担となります。

20. 臨床研究に参加する間にお願いすること

あなたのお子さんが本臨床研究に参加して頂く場合は、次のことを守ってくださるようお願いいたします。もし守って頂けなかった場合、せっかく参加して頂いていろいろな検査や診察を行って頂いて得られたデータが使えなくなることになってしまいます。また守って頂けなかった結果、副作用が起こったり、その発見が遅れたりして重大な状況になってしまう可能性や、効果が得られなかったりする可能性もあります。

- ・あなたのお子さんが他の診療科や他の病院などで治療を受けている（そこでもらったお薬や薬局で購入したお薬を含む）場合、あるいはこれから受けようとする場合は、担当医師に相談してください。あなたに同意をして頂いたうえで、担当医師から他の医師あるいは病院に、あなたのお子さんが本臨床研究に参加していることをお知らせします。

- ・もし、担当医師に相談しないで他の医師あるいは病院で治療を受けた場合、その後でも結構ですので、必ず担当医師にそのことを伝えてください。

- ・担当医師の指示に従って、定期的に来院してください（通院中）。

ご都合が悪くなった場合には、可能な範囲で日程調整を行いますので、なるべく早めにご連絡をお願いします。

- ・住所や電話番号など連絡先が変更になる場合は、必ず担当医師までお知らせください。

- ・いつもと体調が違うと感じられた場合は、いつでも担当医師までご連絡ください。

・その他、本臨床研究に関する質問やあなたのお子さんにとって不都合なことがありましたら、必ず担当医師に問合せあるいは相談してください。

2 1. この臨床研究の結果から生じる知的財産権について

本臨床研究結果より、学会あるいは論文**発表**に伴うものやその他の知的財産権等が生じる可能性が考えられます。その権利は臨床研究を実施する研究機関や研究者に属し、本臨床研究に参加していただいたあなたのお子さんにはその権利を持つことはないことをご了承ください。

2 2. 緊急連絡先およびお問い合わせ先について

緊急時、または本臨床研究について何かご心配やご質問がありましたら、下記にご連絡ください。

お問い合わせ先：自治医科大学附属病院 小児科・神経内科・脳神経外科・
救急医学

電話番号：0 2 8 5 - 5 8 - 7 3 6 6 (小児科)
0 2 8 5 - 5 8 - 7 3 5 2 (神経内科)
0 2 8 5 - 5 8 - 7 3 7 3 (脳神経外科)
0 2 8 5 - 5 8 - 7 3 9 5 (救急医学)

総括責任者 (小児科)：山形 崇倫

分担研究者 (小児科)：小坂 仁

分担研究者 (神経内科)：村松 慎一

分担研究者 (脳神経外科、救急医学)：中嶋 剛

あなたの担当医師：_____

夜間・休日連絡先：

自治医科大学附属病院 救急受付 (電話：0 2 8 5 - 4 4 - 2 1 1 1) 経由で小児科宅直当番医師をご指名ください。当直医師経由で、上記の総括責任者または分担研究者に連絡します。

2 3. 遺伝子治療臨床研究の名称と実施組織体制

(1) 臨床研究の正式名称

AADC 欠損症に対する遺伝子治療の臨床研究

(2) 実施施設

自治医科大学附属病院、自治医科大学とちぎ子ども医療センター

(3) 総括責任者

山形 崇倫（自治医科大学医学部小児科学・発達医学部門教授）

(4) 分担研究者

氏名	所属	役職
村松 慎一	自治医科大学 神経内科学	教授
小澤 敬也	自治医科大学 免疫遺伝子細胞治療学	客員教授
小坂 仁	自治医科大学 小児科学	教授
川合 謙介	自治医科大学 脳神経外科	教授
中嶋 剛	自治医科大学 脳神経外科	講師
五味 玲	自治医科大学 脳神経外科	教授
水上 浩明	自治医科大学 遺伝子治療研究部	教授
竹内 護	自治医科大学 麻酔科学・集中治療医学	教授
多賀 直行	自治医科大学 とちぎ子ども医療センター 小児手術・集中治療部	准教授
門田 行史	自治医科大学 小児科学	准教授
<u>村松 一洋</u>	<u>自治医科大学</u> <u>小児科学</u>	<u>准教授</u>
小島 華林	自治医科大学 小児科学	<u>講師</u>
松本 歩	自治医科大学 <u>人類遺伝学</u>	<u>講師</u>

宮内 彰彦	自治医科大学 小児科学	大学院生
中村 幸恵	自治医科大学 小児科学	助教
<u>栗島 真理</u>	<u>自治医科大学</u> <u>小児科学</u>	助教
<u>後藤 昌英</u>	<u>自治医科大学</u> <u>小児科学</u>	助教
<u>池田 尚広</u>	<u>自治医科大学</u> <u>小児科学</u>	助教
<u>黒川 愛恵</u>	<u>自治医科大学</u> <u>小児科学</u>	<u>大学院生</u>
嵯峨 泰	自治医科大学 遺伝子治療研究部	准教授
山崎 晶司	自治医科大学附属病院 <u>臨床研究センター</u>	<u>副センター長</u>

研究協力者

高津戸 文江	自治医科大学附属病院 <u>臨床研究センター</u>	臨床研究コーディネーター
<u>前田 由利子</u>	自治医科大学附属病院 <u>臨床研究センター</u>	臨床研究コーディネーター

外部協力者

加藤 光広	昭和大学医学部 小児科学	講師
中村 和幸	山形大学医学部小児科学	特任助教
久保田 哲夫	安城更生病院 小児科	小児神経科部長
井手 秀平	東京都立北療育センター城南分園	園長
益山 龍雄	東京都立東部療育センター 小児科	診療部長
一瀬 宏	東京工業大学 生命理工学研究科	教授
佐藤 俊彦	宇都宮セントラルクリニック	院長
峰野 純一	タカラバイオ株式会社 <u>バイオ産業支援事業部門</u>	<u>本部長</u>

24. その他

事前検査の結果、この臨床研究に参加することが適当でないことがわかった場合は、あなたに検査の結果をお知らせするとともに、研究には参加できなくなります。また副作用や血液検査の異常、その他の理由によって研究を続けることが適当ではないと判断されたときには、この研究を中止して他の適切な治療を行います。

この臨床研究に参加された方がお亡くなりになられた場合は、ご同意いただけましたら、解剖をお願いいたします。

この臨床研究について十分に理解していただけただけでしょうか？

もし、この臨床研究に参加してもよいとお考えでしたら、次のページにある「臨床研究への参加に関する同意書」という用紙にご記入いただきたいと思います。また、心配なこと、わからないことがありましたら、遠慮なく総括責任者、分担研究者にお問い合わせください。

臨床研究への参加に関する同意書

自治医科大学附属病院

病 院 長 殿

私は「AADC 欠損症に対する遺伝子治療」の臨床研究に参加するに当たり、担当医師から説明文書「参加のしおり」を用いて説明を受け、その内容について十分理解しました。ついでには自らの自由意思により、私の子どもが本臨床研究に参加することに同意（代諾）いたします。

説明を受け理解した項目（□の中にご自分でチェックの印を付けてください。）

- | | |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> はじめに | <input type="checkbox"/> 臨床研究とは |
| <input type="checkbox"/> AADC 欠損症とは | <input type="checkbox"/> この臨床研究の概要について |
| <input type="checkbox"/> AAV ベクターとは | <input type="checkbox"/> AADC 欠損症に対する遺伝子臨床研究の海外での概要 |
| <input type="checkbox"/> 臨床研究の具体的な方法 | <input type="checkbox"/> 臨床研究のスケジュール |
| <input type="checkbox"/> 参加できる人、できない人 | <input type="checkbox"/> 期待される効果 |
| <input type="checkbox"/> 線条体への治療用ベクターの注射 | <input type="checkbox"/> 臨床研究への参加予定期間、参加患者数 |
| <input type="checkbox"/> 予想される危険性および副作用 | <input type="checkbox"/> 途中でやめたくになったら |
| <input type="checkbox"/> 臨床研究の参加をことわったら | <input type="checkbox"/> 新たな情報のお知らせについて |
| <input type="checkbox"/> 健康被害の治療とその医療費に関して | <input type="checkbox"/> 臨床研究の成績の使用と公表について |
| <input type="checkbox"/> あなたの個人情報の保護について | <input type="checkbox"/> 臨床研究に参加するために必要な費用について |
| <input type="checkbox"/> 個人情報の保護と診療情報の開示の問い合わせや苦情の窓口 | <input type="checkbox"/> 緊急連絡先およびお問い合わせ先について |
| <input type="checkbox"/> 臨床研究に参加する間にお願いすること | <input type="checkbox"/> この臨床研究の結果から生じる知的財産権について |
| <input type="checkbox"/> 遺伝子治療臨床研究の名称と実施組織体制 | |
| <input type="checkbox"/> その他 | |

私は前頁の項目すべての□にチェックの印を記入した上で、「AADC 欠損症に対する遺伝子治療の臨床研究」に私の子どもが参加することに同意いたします。

平成	年	月	日
本人の住所	_____		
本人の氏名	_____		
電話番号	_____ () _____		
代諾者署名または記名捺印	_____		印
本人との関係	_____		
代諾者署名または記名捺印	_____		印
本人との関係	_____		

総括責任者または分担研究者による説明

説明日 平成 年 月 日

職名 _____

署名または記名捺印 _____ 印

補助的説明を行った臨床研究協力者

説明日 平成 年 月 日

職名 _____

署名または記名捺印 _____ 印

臨床研究への参加に関する同意書

自治医科大学附属病院

病 院 長 殿

私は「AADC 欠損症に対する遺伝子治療」の臨床研究に参加するに当たり、担当医師から説明文書「参加のしおり」を用いて説明を受け、その内容について十分理解しました。ついでには自らの自由意思により、私の子どもが本臨床研究に参加することに同意（代諾）いたします。

説明を受け理解した項目（□の中にご自分でチェックの印を付けてください。）

- | | |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> はじめに | <input type="checkbox"/> 臨床研究とは |
| <input type="checkbox"/> AADC 欠損症とは | <input type="checkbox"/> この臨床研究の概要について |
| <input type="checkbox"/> AAV ベクターとは | <input type="checkbox"/> AADC 欠損症に対する遺伝子臨床研究の海外での概要 |
| <input type="checkbox"/> 臨床研究の具体的な方法 | <input type="checkbox"/> 臨床研究のスケジュール |
| <input type="checkbox"/> 参加できる人、できない人 | <input type="checkbox"/> 期待される効果 |
| <input type="checkbox"/> 線条体への治療用ベクターの注射 | <input type="checkbox"/> 臨床研究への参加予定期間、参加患者数 |
| <input type="checkbox"/> 予想される危険性および副作用 | <input type="checkbox"/> 途中でやめたくになったら |
| <input type="checkbox"/> 臨床研究の参加をことわったら | <input type="checkbox"/> 新たな情報のお知らせについて |
| <input type="checkbox"/> 健康被害の治療とその医療費に関して | <input type="checkbox"/> 臨床研究の成績の使用と公表について |
| <input type="checkbox"/> あなたの個人情報の保護について | <input type="checkbox"/> 臨床研究に参加するために必要な費用について |
| <input type="checkbox"/> 個人情報の保護と診療情報の開示の問い合わせや苦情の窓口 | <input type="checkbox"/> 緊急連絡先およびお問い合わせ先について |
| <input type="checkbox"/> 臨床研究に参加する間にお願いすること | <input type="checkbox"/> この臨床研究の結果から生じる知的財産権について |
| <input type="checkbox"/> 遺伝子治療臨床研究の名称と実施組織体制 | |
| <input type="checkbox"/> その他 | |

私は前頁の項目すべての□にチェックの印を記入した上で、「AADC 欠損症に対する遺伝子治療の臨床研究」に私の子どもが参加することに同意いたします。

平成	年	月	日
本人の住所	_____		
本人の氏名	_____		
電話番号	_____ () _____		
代諾者署名または記名捺印	_____		印
本人との関係	_____		
代諾者署名または記名捺印	_____		印
本人との関係	_____		

総括責任者または分担研究者による説明

説明日 平成 年 月 日

職名 _____

署名または記名捺印 _____ 印

補助的説明を行った臨床研究協力者

説明日 平成 年 月 日

職名 _____

署名または記名捺印 _____ 印

臨床研究への参加に関する同意書

自治医科大学附属病院

病 院 長 殿

私は「AADC 欠損症に対する遺伝子治療」の臨床研究に参加するに当たり、担当医師から説明文書「参加のしおり」を用いて説明を受け、その内容について十分理解しました。ついでには自らの自由意思により、私の子どもが本臨床研究に参加することに同意（代諾）いたします。

説明を受け理解した項目（□の中にご自分でチェックの印を付けてください。）

- | | |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> はじめに | <input type="checkbox"/> 臨床研究とは |
| <input type="checkbox"/> AADC 欠損症とは | <input type="checkbox"/> この臨床研究の概要について |
| <input type="checkbox"/> AAV ベクターとは | <input type="checkbox"/> AADC 欠損症に対する遺伝子臨床研究の海外での概要 |
| <input type="checkbox"/> 臨床研究の具体的な方法 | <input type="checkbox"/> 臨床研究のスケジュール |
| <input type="checkbox"/> 参加できる人、できない人 | <input type="checkbox"/> 期待される効果 |
| <input type="checkbox"/> 線条体への治療用ベクターの注射 | <input type="checkbox"/> 臨床研究への参加予定期間、参加患者数 |
| <input type="checkbox"/> 予想される危険性および副作用 | <input type="checkbox"/> 途中でやめたくになったら |
| <input type="checkbox"/> 臨床研究の参加をことわったら | <input type="checkbox"/> 新たな情報のお知らせについて |
| <input type="checkbox"/> 健康被害の治療とその医療費に関して | <input type="checkbox"/> 臨床研究の成績の使用と公表について |
| <input type="checkbox"/> あなたの個人情報の保護について | <input type="checkbox"/> 臨床研究に参加するために必要な費用について |
| <input type="checkbox"/> 個人情報の保護と診療情報の開示の問い合わせや苦情の窓口 | <input type="checkbox"/> 緊急連絡先およびお問い合わせ先について |
| <input type="checkbox"/> 臨床研究に参加する間にお願いすること | <input type="checkbox"/> この臨床研究の結果から生じる知的財産権について |
| <input type="checkbox"/> 遺伝子治療臨床研究の名称と実施組織体制 | |
| <input type="checkbox"/> その他 | |

私は前頁の項目すべての□にチェックの印を記入した上で、「AADC 欠損症に対する遺伝子治療の臨床研究」に私の子どもが参加することに同意いたします。

平成	年	月	日
本人の住所	_____		
本人の氏名	_____		
電話番号	_____ () _____		
代諾者署名または記名捺印	_____		印
本人との関係	_____		
代諾者署名または記名捺印	_____		印
本人との関係	_____		

総括責任者または分担研究者による説明

説明日 平成 年 月 日

職名 _____

署名または記名捺印 _____ 印

補助的説明を行った臨床研究協力者

説明日 平成 年 月 日

職名 _____

署名または記名捺印 _____ 印

同意撤回書

自治医科大学附属病院

病 院 長 殿

私は「AADC 欠損症に対する遺伝子治療」の臨床研究に参加するに当たり、担当医師から説明文書「参加のしおり」を用いて説明を受け、その内容について十分理解しましたが、自らの自由意思により、本臨床研究参加への同意を撤回したく、ここに同意撤回書を提出します。

平成 年 月 日

本人の住所 _____

本人の氏名 _____

電話番号 _____ () _____

代諾者署名または記名捺印 _____ 印

本人との関係 _____

本臨床研究に関する同意撤回書を受領したことを証します。

所属・職名 _____

研究担当者氏名 _____ 印

同意撤回書

自治医科大学附属病院
病 院 長 殿

私は「AADC 欠損症に対する遺伝子治療」の臨床研究に参加するに当たり、担当医師から説明文書「参加のしおり」を用いて説明を受け、その内容について十分理解しましたが、自らの自由意思により、本臨床研究参加への同意を撤回したく、ここに同意撤回書を提出します。

平成 年 月 日

本人の住所 _____

本人の氏名 _____

電話番号 _____ () _____

代諾者署名または記名捺印 _____ 印

本人との関係 _____

本臨床研究に関する同意撤回書を受領したことを証します。

所属・職名 _____

研究担当者氏名 _____ 印

同意撤回書

自治医科大学附属病院

病 院 長 殿

私は「AADC 欠損症に対する遺伝子治療」の臨床研究に参加するに当たり、担当医師から説明文書「参加のしおり」を用いて説明を受け、その内容について十分理解しましたが、自らの自由意思により、本臨床研究参加への同意を撤回したく、ここに同意撤回書を提出します。

平成 年 月 日

本人の住所 _____

本人の氏名 _____

電話番号 _____ () _____

代諾者署名または記名捺印 _____ 印

本人との関係 _____

本臨床研究に関する同意撤回書を受領したことを証します。

所属・職名 _____

研究担当者氏名 _____ 印