

遺 伝 子 治 療 等 臨 床 研 究 終 了 報 告 書

平成 30 年 7 月 18 日

厚生労働大臣 殿

研 究 機 関	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 (電話番号(代表) 0285-44-2111) (FAX番号 0285-44-8169)
	代 表 者 役職名・氏名	佐田 尚宏 病院長 

下記の遺伝子治療等臨床研究について、別添の総括報告書を提出します。

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
AADC発現AAVベクター被殻内投与によるパーキンソン病遺伝子治療の第I/II相臨床研究	内科学講座神経内科学部門・教授・村松 慎一

遺 伝 子 治 療 等 臨 床 研 究 総 括 報 告 書

申 請 年 月 日 平成30年3月31日

1. 基本情報

研 究 の 名 称	AADC発現AAVベクター被投与によるパーキンソン病遺伝子治療の第I/II相臨床研究
研 究 実 施 期 間	平成27年4月14日から平成30年3月31日まで
多施設共同臨床研究	該当 ☐ 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	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・医学部内科学講座神経内科学部門・教授	
	氏 名	村松 慎一 (印)	
研究機関	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	自治医科大学研究支援課 電話番号 (代表) 0285-44-2111)	
研究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・免疫遺伝子細胞治療学・客員教授	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・脳神経外科学・客員教授	副責任医師、脳内へのベクター注入の管理・助言
	中島 剛	自治医科大学・脳神経外科学・助教	遺伝子導入のための定位脳手術実
	安藤 喜仁	自治医科大学・脳神経外科学・助教	患者評価・ケア統括
	小野 さやか	自治医科大学さいたま医療センター・神経内科学・助教	適応患者の選択・評価およびPET解析
	奈良 優子	自治医科大学・健診センター・非常勤医員	適応患者の選択・評価およびPET解析
	水上 浩明	自治医科大学・遺伝子治療研究部・学内教授	ウイルスベクターの品質検査と管理・検出
	ト部 匡司	自治医科大学・遺伝子治療研究部・講師	ウイルスベクターの解析
	吉尾 卓	自治医科大学・臨床研究支援センター とちぎ臨床試験推進部・部長	試験実施の支援
	山崎 晶司	自治医科大学・臨床研究支援センター とちぎ臨床試験推進部・副部長	試験実施の支援
	佐藤 俊彦	宇都宮セントラルクリニック・院長	PET計測
	峰野 純一	タカラバイオ株式会社・バイオ産業支援事業部門・本部長	AAVベクターの製造、品質管理および技術支援

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。）

総括責任者	所属部局の所在地	(郵便番号)
	所属機関・部局・職	
	氏 名	
研究機関	所 在 地	(郵便番号)
	名 称	
	連 絡 先	(電話番号)

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	(郵便番号)
	所属機関・部局・職	
	氏 名	
研究機関①	所 在 地	(郵便番号)
	名 称	
	連 絡 先	(電話番号)

研究責任者②	所属部局の所在地	(郵便番号)
	所属機関・部局・職	
	氏 名	
研究機関②	所 在 地	(郵便番号)
	名 称	
	連 絡 先	(電話番号)

研究責任者③	所属部局の所在地	(郵便番号)
	所属機関・部局・職	
	氏 名	
研究機関③	所 在 地	(郵便番号)
	名 称	
	連 絡 先	(電話番号)

5. 倫理審査委員会の見解

倫理審査委員会の意見	平成30年4月12日に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及び安全・効果判定・適応判定部会が合同開催され、本研究の概要、経過、および成果についての報告がなされた。計画では必要に応じて2用量、症例も6例の予定であったが、低用量のみ2例にて終了する理由について質問があった。これに対して研究責任者が、先行研究と本臨床研究2例の結果により本遺伝子治療の安全性と有効性は基本的に示されたので、早期に治験に移行して承認申請を目指したいと回答し、この回答について委員全員の承諾を得た。以上の審議経過をもって本研究の終了が承認された。	
	倫理審査委員会の長の職名	氏 名
	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 委員長 自治医科大学医学部機能生化学部門 教授	遠藤 仁司 (印)

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	進行したパーキンソン病患者の被験に、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。国産のベクターを使用する。	
対象疾患及びその選定理由	パーキンソン病を対象とする。パーキンソン病は振戦、寡動、筋強剛、姿勢反射障害を主たる症候とし、10年前後で臥床状態となる進行性神経変性疾患である。線条体に投射する黒質のドパミン合成神経細胞が脱落する結果、線条体のドパミンが欠乏する。薬物療法や深部脳電気刺激療法など、複数の治療法があるが、いずれも問題を有している。治療の主流となる薬物療法では、長期投与により①効果が減弱し、②wearing-off現象、on-off現象、ジスキネジアが出現、③幻覚や妄想が現れるようになる。一方、深部脳電気刺激療法は進行してL-dopaの効果が無くなった症例には無効である。そのため新規治療法の開発が望まれている。	
実施方法	進行期パーキンソン病患者2人を対象とした。オープン試験とし対照群の設定は行っていない。遺伝子導入は全身麻酔下で定位脳手術により被験へ直接注入した。頭蓋骨の穿孔は1側につき1つとし、そこから2トラックの刺入路でベクターを注入した。注入量は1症例あたり 3×10^{11} vector genomes (vg)、注入容量は1トラックあたり 50 μ l (症例あたり 200 μ l)、注入速度は 3 μ l/min とした。有害事象を調査し、有効性は臨床的評価(UPDRS Part III)に基づいて行った。被験の AADC の発現量も副次評価項目とし、AADC に対するトレーサーである [18 F]fluoro-m-tyrosine を使用した positron emission tomography (FMT-PET) を施行した。	
研究結果の概要及び考察	当初の計画では、1人あたり 3×10^{11} vg を注入する第1群3人と、 9×10^{11} vg を注入する第2群3人の合計6人を対象としていたが、第1群の2人に遺伝子導入後、治験に移行するための準備を開始し、3人目以降は実施していない。第1例は、2015年4月に遺伝子導入し、その後43日目に自宅で心肺停止した状態で発見された。病理組織解析では脳に出血や炎症所見はなく、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安全・効果評価・適応判定部会で本遺伝子治療と突然死との間には因果関係は認められないと結論された。第2例は2015年10月に遺伝子導入手術を実施、手術直後の軽度の頭痛以外に有害事象を認めず、UPDRS Part III は治療前 41、6か月後 15 と改善した。また、6か月後の FMT-PET で被験の集積増加を認めた。UPDRS 等の評価は別紙に記載した。2例とも観察期間中、全身状態に特段の問題はなく一般血液検	

	査でも異常を認めていない。2 例目は投与 10 年後(2025 年)まで follow up 予定である。なお、本臨床研究と同一ロットの AAV ベクターを使用して（投与量は 1 人あたり 2×10^{11} vg），AADC 欠損症の小児に対する遺伝子治療を 7 人に実施しており，安全性に問題なく運動機能の顕著な改善が認められている。早期に治験に移行すべく，本臨床研究は終了とした。
今後の研究計画	医師主導治験（第 I/II 相）を予定している。
研究成果の公表状況	日本神経学会，運動障害・パーキンソン病学会，日本遺伝子治療学会等で報告した。

備考 (共同研究機関の実施 状況等)	
--------------------------	--

(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の進捗状況を記載すること。