

よくお読み下さい

## 臨床研究 「パーキンソン病遺伝子治療」

### 参加のしおり

このしおりは 『AADC 発現 AAV ベクター被殻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』 に参加される予定の患者  
さんに、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。

第1版：平成25年11月5日 作成

第2版：平成26年4月2日 作成

第3版：平成26年5月2日 作成

第4版：平成26年6月9日 作成

## 目次

|                                           |    |
|-------------------------------------------|----|
| 1. はじめに.....                              | 1  |
| 2. 臨床研究とは.....                            | 1  |
| 3. パーキンソン病とドパミン.....                      | 2  |
| 4. パーキンソン病の治療法と問題点.....                   | 3  |
| 5. この臨床研究の概要について.....                     | 5  |
| 6. AAV ベクターとは.....                        | 7  |
| 7. AAV ベクターを使ったパーキンソン病遺伝子治療臨床研究の状況 .....  | 8  |
| 8. 臨床研究の具体的な方法.....                       | 9  |
| A. 参加できる人, できない人.....                     | 9  |
| B. 臨床研究のスケジュール (表) .....                  | 11 |
| C. 被験者への治療用ベクターの注射.....                   | 14 |
| D. 期待される効果.....                           | 15 |
| E. 予想される危険性および副作用.....                    | 15 |
| 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. 途中でやめたいと思ったら.....                     | 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.....                   | 21 |
| 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. 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 |
| 17. 臨床研究に参加するために必要な費用について .....           | 24 |
| 18. 臨床研究に参加する間にお願いすること.....               | 24 |
| 19. この臨床研究の結果から生じる知的財産権について .....         | 25 |
| 20. 本臨床研究の資金源と起こり得る利害の衝突及び他の組織との関わり ..... | 25 |
| 21. 緊急連絡先及びお問い合わせ先について.....               | 25 |
| 22. 遺伝子治療臨床研究の名称と実施組織体制.....              | 26 |
| 23. その他.....                              | 27 |

## 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「パーキンソン病」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、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. 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、当院の倫理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、動物で安全であって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言いきれません。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ってみて、安全性と効果を確かめる必要があります。このように、臨床研究には文字通り研究的な一面があることを十分ご理解の上、以下の文

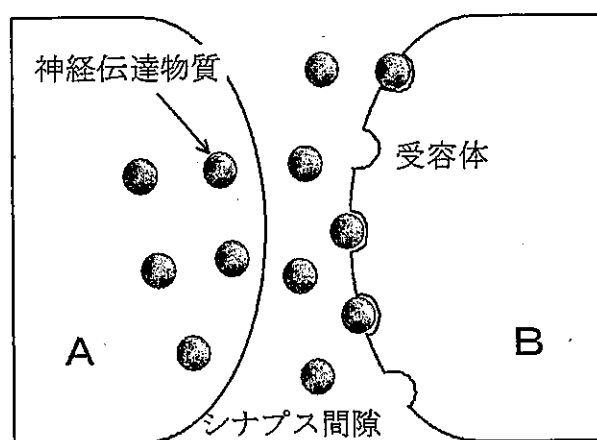
章を読み、説明をお聞きください。

### 3. パーキンソン病とドパミン

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、ドパミンはその1つです。ドパミンが不足するとパーキンソン病になります。

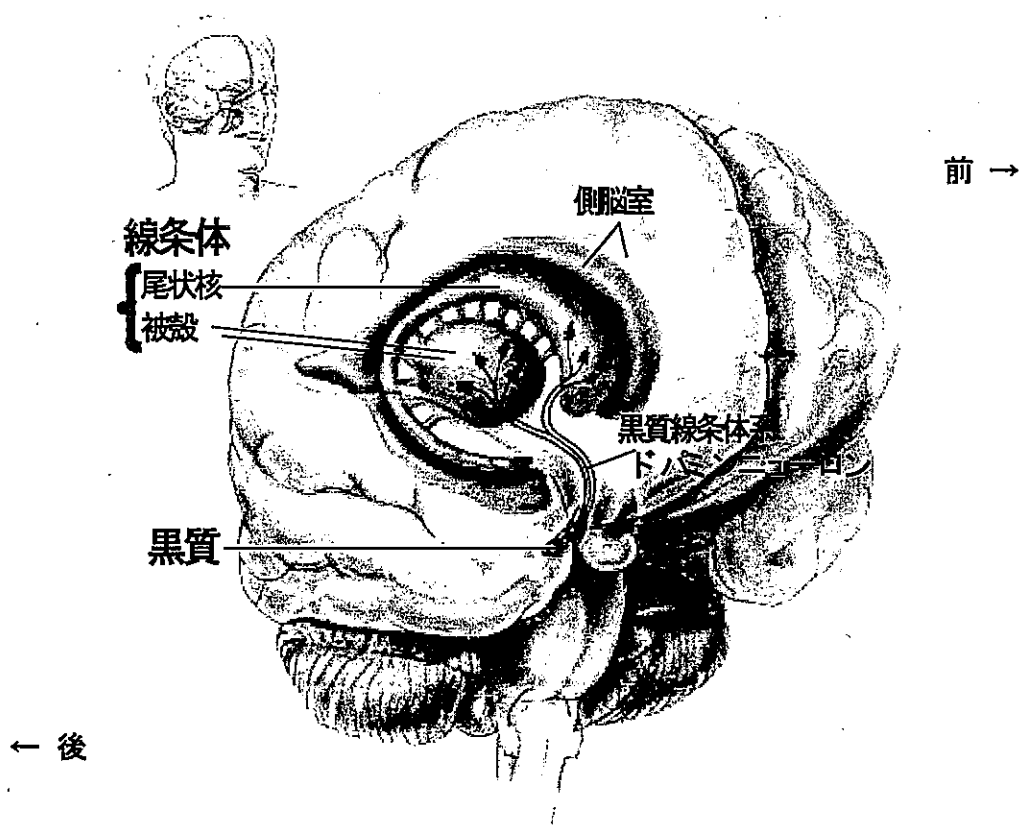


**図1 神経細胞間の情報の伝達**

神経伝達物質は一つの神経細胞(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<sup>かんげき</sup>間隙と呼びます。

ドパミンを作る神経細胞は、黒質と呼ばれる部分にたくさん集まっています。ドパミンを作る細胞は突起を伸ばして線条体にドパミンを送ります（図2）。ドパミン

は、線条体細胞の受容体に結合して情報を伝えます。パーキンソン病では黒質のドーパミンを作る細胞が減って線条体に情報が届かなくなり、その結果①ふるえ、②関節が硬い、③動作が遅い、④さっと足が出なくて転びやすいなどの症状が出ます。



**図2 脳内の黒質と線条体の位置**

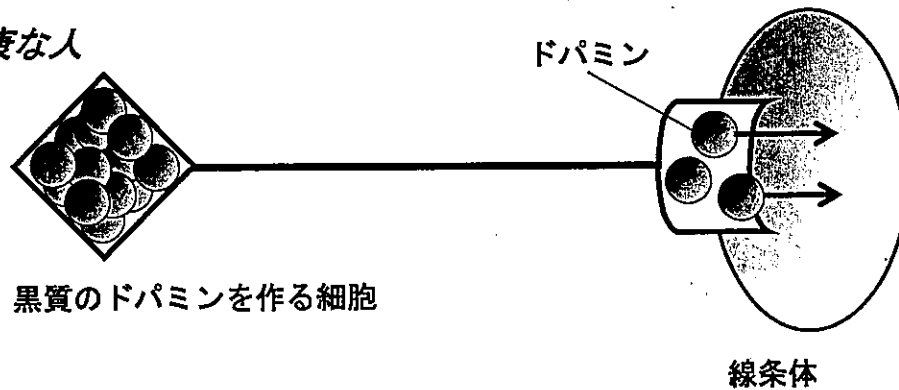
中脳に在る黒質の神経細胞からは突起が線条体に伸びています。この突起でドーパミンが合成されて線条体に放出されることによって運動がなめらかに行われます。

#### 4. パーキンソン病の治療法と問題点

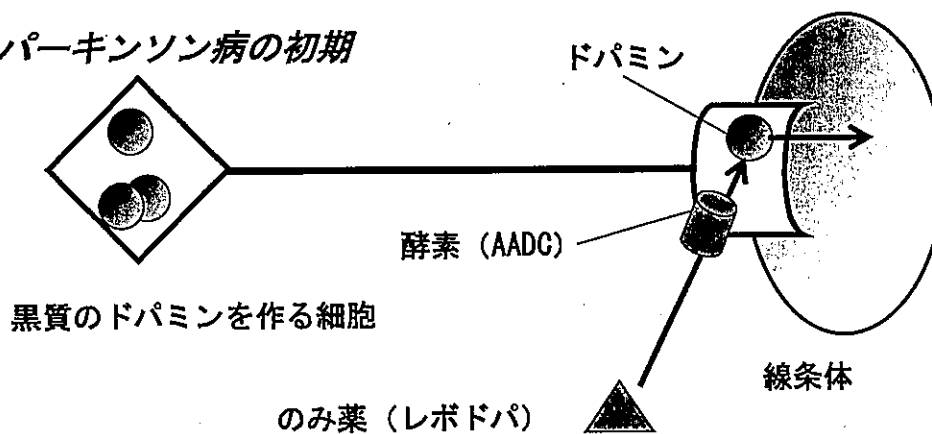
基本はお薬による治療です。しかし病気を根本的に治療する「原因療法」ではありません。不足したドーパミンをお薬で補って症状を緩和する「補充療法」です。お薬の中で最も強力なのがレボドパです。ドーパミンをのんでも脳に到達しないため、ドーパミンの原料であるレボドパを使います。レボドパは線条体の中で芳香族L-アミノ酸脱炭酸酵素 (AADC) の働きによってドーパミンに変わります (図3A)。

パーキンソン病の初期には AADC が十分にあるため、レボドパをのむと速やかに  
 ドパミンとなり症状が良くなります (図 3 B)。しかし進行すると AADC が減って  
 しまうので、レボドパをのんでもドパミンが出来ません (図 3 C)。あなたがレボド  
 パをのんでも満足できる効果が得られない原因の一つは、線条体における AADC の  
 極端な減少と考えられています。

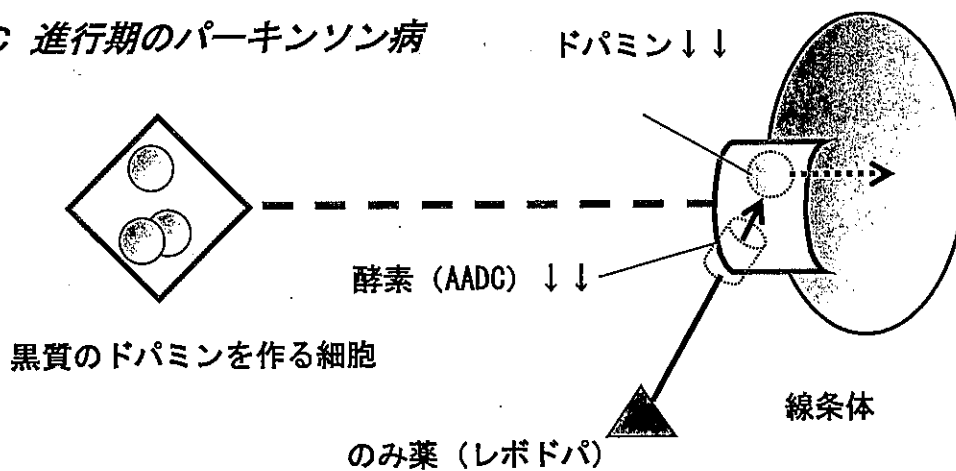
#### A 健康な人



#### B パーキンソン病の初期



#### C 進行期のパーキンソン病



### 図3 パーキンソン病の病期による違い

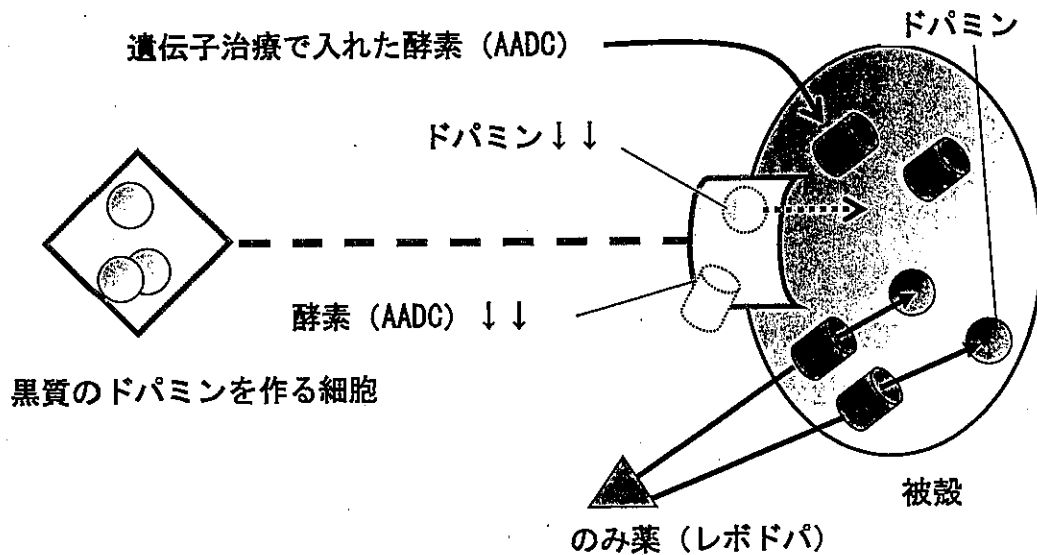
パーキンソン病の初期には黒質の細胞が作るドパミンが減るので、レボドパを服用して補うことが出来ます。進行期パーキンソン病では、レボドパをドパミンに変える AADC という酵素が極端に減りますので、レボドパを服用してもドパミンを補えなくなります。

お薬以外の治療法として①手術によって脳の一部を熱凝固する凝固療法、②手術によって脳内に電極を植え込み前胸部の刺激装置で持続刺激する脳深部刺激療法、③ドパミンを作る細胞の移植 ④幹細胞の移植 ⑤カプセルに入れた腫瘍細胞の移植などがあります。このうち保険適用があつて現実に実施可能な治療法は①と②です。

凝固療法は原則として片側にしか実施できないため、あなたのように両側に症状があるときには効果が不十分です。またふるえや関節の硬さ、不随意運動には効果があつても、歩行障害や転びやすさに対しては十分な効果が期待できません。脳深部刺激療法は両側に行うことが可能ですが、レボドパの効果が無い症例には効きません。また根本的な治療法ではありませんので、一時的には有効でも症状は徐々に進行します。さらに脳内の刺激電極や前胸部の刺激装置が異物として体内に残る点も問題です。

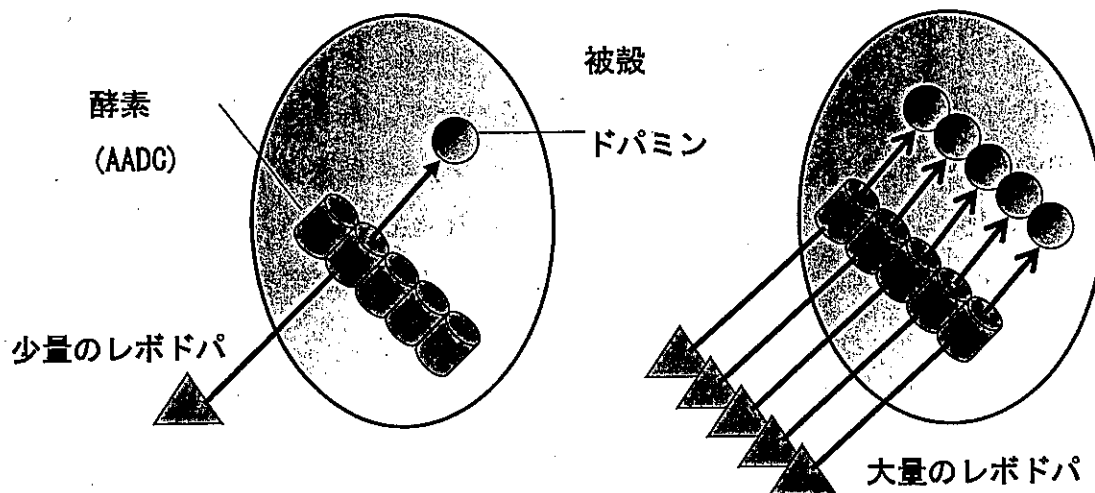
## 5. この臨床研究の概要について

『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』は現在開発中の治療法です。極端に減少した AADC という酵素の遺伝子を、アデノ随伴ウイルス (AAV) ベクターを使って被殻の細胞に入れ AADC を作らせます。その結果レボドパからドパミンが効率よく作られるようになり、症状が改善することが期待されます。



**図4 この治療法の模式図**

パーキンソン病は黒質の神経細胞が減少して被殻でドパミンが減ることによって発病します。ドパミンを合成する酵素の遺伝子を被殻に注射して酵素を合成し、レボドパをのんでドパミンの合成を回復させます。



**図5 作られるドパミンの量の調節**

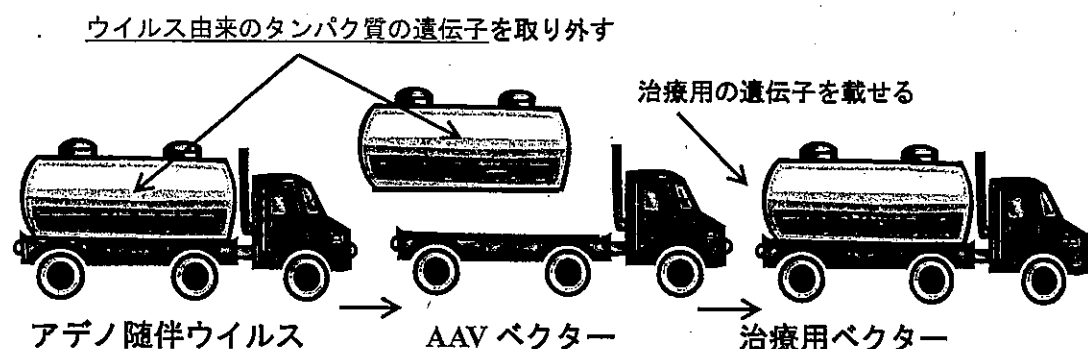
ドパミンを合成する酵素 (AADC) は十分量作られますが、実際に作られるドパミンの量は、服用するレボドパの量で調節できますので、副作用が防げます。

ドパミンが作られ過ぎると、自分の意志とは関係なく身体が勝手に動く「不随意運動」が起こる心配がありますので、レボドパをのむ量を変えることによって作られるドパミン量を調整します（図5）。

この臨床研究は、既に自治医科大学附属病院で実施されたパーキンソン病の遺伝子治療と同様の方法でタカラバイオ株式会社（以下、「タカラバイオ」という）との共同研究に基づいて当院で行います。

## 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ひとつで、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6）。



**図6 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。この遺伝子を取り除いて、ドパミンを合成する酵素の遺伝子（AADC）に積み替えたトラックが治療用ベクターです。

あなたに注射するベクターは、私たちと共同研究を行っているタカラバイオという会社で作られます。

## 7. AAV ベクターを使ったパーキンソン病遺伝子治療臨床研究の状況

AAV ベクターを用いて AADC 遺伝子をパーキンソン病患者さんの脳の線条体(被殻)に手術により注入した遺伝子治療臨床研究が当院とアメリカで行われました。

当院で行われた臨床試験では、進行した病期のパーキンソン病の患者さんに対して6ヶ月後 UPDRS の総スコアが28%改善され、UPDRS の運動スコアもオフ時に46%の改善が認められました。さらにPET 検査で、線条体に入れた AADC の遺伝子から AADC が合成されていることが確認されました。アメリカで行われた同様の臨床試験では、6ヶ月後 UPDRS の総スコアがオフ時に31%、オン時に32%改善され、UPDRS の運動スコアも同様にオフ時に36%、オン時に28%の改善が認められました。さらにPET 検査で、線条体に入れた AADC の遺伝子から AADC が合成されていることが確認されました。なお両試験ともにベクターに関連する副作用は報告されませんでした。

AAV ベクターを使って、抑制作用のある神経伝達物質である  $\gamma$ -アミノ酪酸 (GABA) を作るために必要な GAD という酵素の遺伝子を脳の視床下核に手術により注入した遺伝子治療臨床研究(第I相および第II相)がアメリカで行われました。第I相の臨床試験では、進行した病期のパーキンソン病の患者さんに対して1.2か月後 UPDRS の運動スコアがオン時に27%の改善が認められました。第II相の臨床試験では、6か月後 UPDRS の運動スコアが治療群で23.1%、偽手術群で12.7%の改善が認められました。なお両試験ともにベクターに関連する副作用は報告されませんでした。

AAV ベクターを使って神経細胞に対して保護作用がある *neurturin* という神経栄養因子の遺伝子を脳の被殻に手術により注入した遺伝子治療臨床研究(第I相および第II相)がアメリカで行われました。第I相の臨床試験では、特発性のパーキンソン病の患者さんに対して12か月後 UPDRS の運動スコアがオフ時に36%改善しました。第II相の臨床試験では、進行期パーキンソン病の患者さんに対して治療群と偽手術群において UPDRS の運動スコアの改善に違いは認められませんでした。なお両試験ともにベクターに関連する副作用は報告されませんでした。現在、被殻に加えて黒質にもベクターを注入する第III相の臨床試験が実施されており、重篤な副作用は報告されておりません。

neurturin と同じ特徴がある GDNF という神経栄養因子の遺伝子を AAV ベクターを使って脳の被殻に手術により注入した遺伝子治療臨床研究（第 I 相）が現在、アメリカで行われています。

AAV ベクターよりも大きな遺伝子を細胞内に導入することが可能な EIAV ベクターを使って AADC だけでなくチロシン水酸化酵素（TH）とグアノシン三リン酸シクロヒドロラーゼ（GCH）というドパミンの生合成に関わる遺伝子を脳の被殻に手術により注入した遺伝子治療臨床研究（第 I 相）が現在、フランスで行われています。

## 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. パーキンソン病の患者さん。
2. 年齢が 75 歳以下の方。
3. パーキンソン病の発症が 35 歳以降の方。
4. レボドパによる治療を 5 年以上続けられた方。
5. OFF の状態（お薬の切れたとき）で、Hoehn & Yahr の重症度が IV の方。
6. OFF の状態で MDS-UPDRS のスコアの合計が 30～100 点の方。
7. ドパミン治療に対する反応が明らかで、ON（お薬の効いているとき）と OFF での MDS-UPDRS-III（運動スコア）の改善が明らかであること。具体的には UPDRS-III が 16 点以上改善する方。
8. 耐え難い運動合併症を認め（具体的には MDS-UPDRS-IV の項目 B：症状の日内変動のスコアが 4～9）、適切なお薬によって満足できる治療効果が得られず、かつ定位脳手術を受けようと思えば受けることのできる方。
9. 治療後の頻回の診察を含めて、臨床研究に必要な条件を守ることが可能な方。
10. 臨床研究に参加する前の少なくとも 2 ヶ月間、パーキンソン病のお薬を変更していない方。

11. 患者さん本人に十分な説明が行われたうえで同意が得られ、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. パーキンソン病以外の病気と思われる患者さん.
2. 過去 6 ヶ月以内に、3 時間以上続く激しいジスキネジアを経験した方.
3. 既にパーキンソン病に対する手術治療を受けたことのある方.
4. 認知症、統合失調症、重度のうつ病、薬物依存症の患者さん.
5. 過去 6 ヶ月以内に精神疾患に基づく幻覚や妄想を認めた方.
6. 脳血管障害をはじめ、明らかな心血管疾患を有する方.
7. 脳腫瘍や、年齢に比べて明らかな脳萎縮など、臨床的に明らかな脳の病気を持っている方.
8. 5 年以内に、治療済みの皮膚癌以外の悪性腫瘍を認めた方.
9. 収縮期血圧 160 mmHg 以上の高血圧を認める方.
10. 血液凝固異常のある方、あるいは抗凝固療法の必要な方.
11. 臨床的に明らかな免疫異常のある患者さん、あるいは免疫抑制剤の必要な方.
12. MAO-A 阻害薬あるいは抗精神薬をのんでいる方.
13. MRI が撮影できない方.
14. FMT-PET 検査で、パーキンソン病で一般的に認められる異常所見を認めない方.
15. 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この限りではありません.
16. 3 年以内に痙攣発作を起こした方、てんかんの薬をのんでいる方、脳波検査でてんかん性の異常がみられる方.
17. 重い薬物アレルギーのある方.
18. 過去 6 ヶ月以内に、他の臨床試験に参加したことのある方.
19. 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.
20. その他、総括責任者が本臨床研究の対象として不適当と判断した方.

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。あなたがこの条件に当てはまるかどうかの最終判断は、総括責任者が行います。

## B. 臨床研究のスケジュール (表)

治療用ベクターの注射のほぼ 10 日前から注射後ほぼ 2 週間の間は、自治医科大学附属病院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。定期的に症状日誌を記載していただくことも予定されていますので、ご協力をお願いします。詳細については日程表をご覧ください。

治療効果の判定のため、治療用ベクターの注射 2 ヶ月前から注射 6 ヶ月後の間は、原則としてパーキンソン病の治療薬は変更出来ません。ただしドパミンの合成が多すぎるときにはレボドパをのむ量を減らして対処します。

あなたから治療用ベクターがどのように体の外に出るかを調べるため、あなたの血液、尿、便を手術前、手術の後連続 3 日間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。

臨床研究のスケジュール (1年目)

|                    | スクリーニング | 術前評価  | 手術        | 経過観察 | 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 |
|--------------------|---------|-------|-----------|------|-------|-------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|------|------|------|------|------|------|
|                    | 8週以前    | 14日以内 |           | 3日   | 7日    | 14日   | 28日 | 42日 | 56日 | 3ヶ月 | 4ヶ月 | 5ヶ月 | 6ヶ月 | 7ヶ月  | 8ヶ月  | 9ヶ月  | 10ヶ月 | 11ヶ月 | 12ヶ月 |
| 診察                 | ○       | ○     | ○         |      | ○     | ○     |     | ○   | ○   | ○   | ○   | ○   | ○   | ○    | ○    | ○    | ○    | ○    | ○    |
| 記憶検査<br>うつの評価      | ○       |       |           |      |       |       |     |     |     |     |     |     | ○   |      |      |      |      |      | ○    |
| 症状日誌               | ○       | ○     |           |      |       |       | ○   |     |     |     |     |     | ○   |      |      |      |      |      | ○    |
| ビデオ撮影              | ○       | ○     |           |      |       |       |     |     |     | ○   |     |     | ○   |      |      |      |      |      | ○    |
| 心電図検査              | ○       |       |           |      |       |       |     |     |     |     |     |     |     |      |      |      |      |      |      |
| 血液検査               | ○       |       |           |      | ○     | ○     | ○   |     |     | ○   |     |     |     | ○    |      |      |      |      | ○    |
| 生化学検査              | ○       |       |           |      |       |       |     |     |     |     |     |     |     |      |      |      |      |      |      |
| 免疫検査               | ○       |       |           |      |       |       |     |     |     |     |     |     |     |      |      |      |      |      |      |
| PCR検査              | ○       |       |           |      | ◎     | ◎     | ◎   | ◎   | ◎   | ◎   | ◎   | ◎   | ◎   | ◎    | ◎    | ◎    | ◎    | ◎    | ◎    |
| PETスキャン<br>DATスキャン |         | ○     |           |      |       |       |     |     |     |     |     |     |     |      |      | ○    |      |      |      |
| 頭部MRI              |         | ○     |           |      | ○     |       | ○   |     |     |     |     |     |     |      |      | ○    |      |      |      |
| 頭部CT               |         |       | ○<br>(直後) | ○    |       |       |     |     |     |     |     |     |     |      |      |      |      |      |      |

PCR検査は血液、尿、便の中にウイルススペクターが残っていないか調べる検査です。手術後1, 2, 3日目にも実施します。3回連続して陰性のときには実施しません。

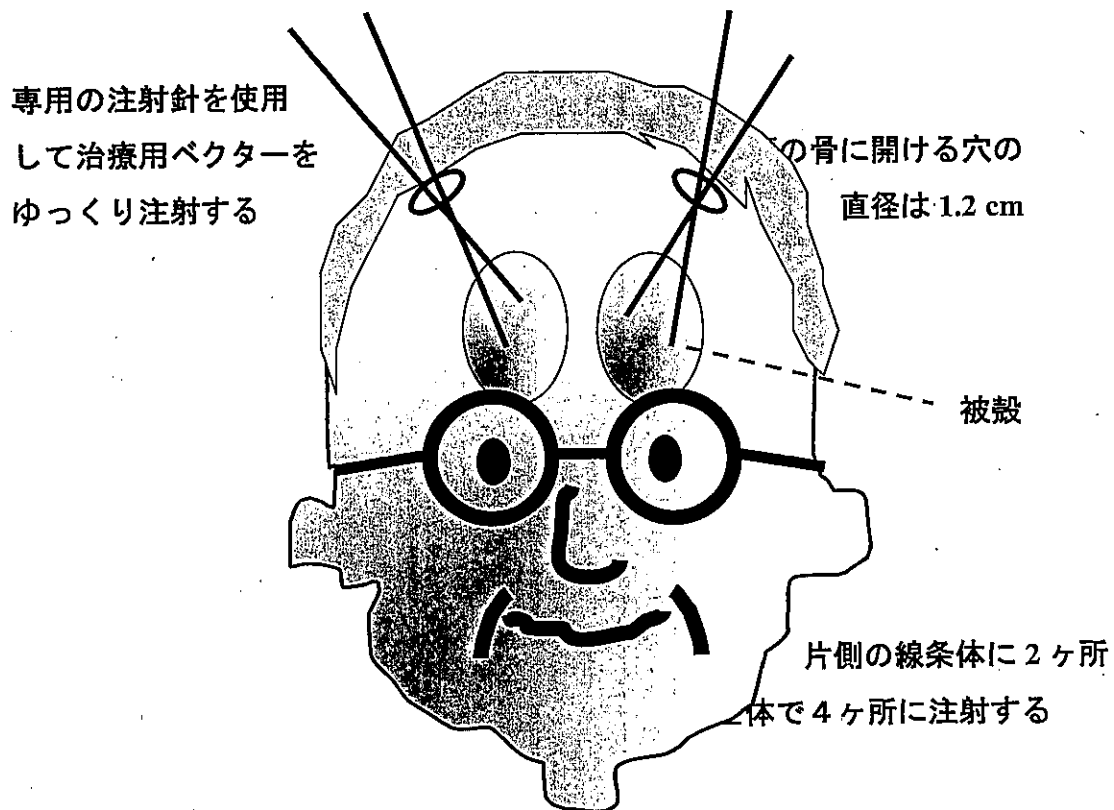
\*\* は遺伝子導入後の入院期間中に行います。

臨床研究のスケジュール (2年目～5年目)

|               | 評価<br>16 | 評価<br>17 | 評価<br>18 | 評価<br>19 | 評価<br>20 | 評価<br>21 | 評価<br>22 | 評価<br>23 | 評価<br>24 | 評価<br>25 | 評価<br>26 | 評価<br>27 | 評価<br>28 | 評価<br>29 | 評価<br>30 | 評価<br>31 |
|---------------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
|               | 15ヶ月     | 18ヶ月     | 21ヶ月     | 24ヶ月     | 27ヶ月     | 30ヶ月     | 33ヶ月     | 36ヶ月     | 39ヶ月     | 42ヶ月     | 45ヶ月     | 48ヶ月     | 51ヶ月     | 54ヶ月     | 57ヶ月     | 60ヶ月     |
| 診 察           | ○        | ○        | ○        | ○        | ○        | ○        | ○        | ○        | ○        | ○        | ○        | ○        | ○        | ○        | ○        | ○        |
| 記憶検査<br>うつの評価 |          |          |          | ○        |          |          |          | ○        |          |          |          | ○        |          |          |          | ○        |
| 症状日誌          |          |          |          | ○        |          |          |          | ○        |          |          |          | ○        |          |          |          | ○        |
| ビデオ撮影         |          |          |          | ○        |          |          |          | ○        |          |          |          | ○        |          |          |          | ○        |
| 血液検査<br>生化学検査 |          |          |          | ○        |          |          |          | ○        |          |          |          | ○        |          |          |          | ○        |
| PCR検査         | ◎        | ◎        | ◎        | ◎        | ◎        | ◎        | ◎        | ◎        | ◎        | ◎        | ◎        | ◎        | ◎        | ◎        | ◎        | ◎        |

### C. 被殻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被殻に注射します。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為の枠（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。被殻の左右それぞれ2ヶ所、全体で4ヶ所に注射します（図7）。



**図7 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頭の骨に、右と左に1つずつ小さな穴を開け、そこから被殻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、片側の被殻の異なる 2 ヶ所に注射します。

治療用ベクターは 1 ヶ所につき最大 50 $\mu$ l (1 ml の 1/20 の量) から 200 $\mu$ l 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 $\mu$ l の速さで注射しますので、1 ヶ所につき 50 分かかります。計 4 ヶ所に注射するのに 3 時間 20 分かかることになります。手術全体にかかる時間は約 8 時間を予定しています。

治療用ベクターは最も適切なベクター量はまだ判りませんので、使用するベクターの濃度は 2 段階を予定しています。最初の 3 人は  $3 \times 10^{11}$  ベクター量、次の 3 人は  $9 \times 10^{12}$  ベクター量を注入します。

#### D. 期待される効果

この治療によって、次の効果が期待されます。1) 服用したレボドパが線条体で効率よくドパミンに変わり、パーキンソン病の運動症状が改善すること。2) この効果は、服用するレボドパの量で調節できること。

私たちが行っております、パーキンソン病のサルを用いた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分かっています。

#### E. 予想される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」と言います）。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 は本来病気を起こしません。しかも安全性を増すために、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、生命に関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才男性に対し，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，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（2002-2005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）はお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，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ので，ケース2のように癌が発生する可能性もきわ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AAVベクターをヒトの脳に注射します．サルの脳にこのベク

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言い、昏睡などの重篤な症状をひき起こします。

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おきる可能性があり、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、この様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 ベクターを使った治療が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、その染色体に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。ベクターは脳に注射しますので、もし起きるならば、組み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み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だしたり、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きわめて低いものと思われますが否定はできません。そのため、臨床研究に参加中は避妊して下さい。なお、あなたが男性で将来子供をつくることを希望する場合は、手術前に精子を凍結保存するようおすすめします。凍結保存の費用は本臨床研究グループが負担します。

#### 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すが、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、その間あなたの尿・便・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72時間（3日間）は個室に入ってください。3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。

#### 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所をとりますので、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きたすこともあります。

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、言葉が出なかつ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きたした場合には、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。

この臨床研究では、これまでに自治医大で手術した6人の患者さんのうち1人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人中の2人の方に脳出血を生じました。そのうちの1人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人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

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。

## 4. その他、手術に関係した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頂きます。

## 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10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6名を予定しております。

## 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下さい。参加をことわったからといって、あなたが不利になるようなことはありませんのでご安心下さい。

## 11. 途中でやめなくなったら

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なくなったら、担当医師にお知らせ下さい。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に最も適した他の治療を行います。その場合あなた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、あなたの体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、あなたの安全のために、手術後の定期的な診察や血液や尿の検査などは可能な方法で実施します。

## 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、医師の方に過失が無くても、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。その時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ヶ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見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、たとえばお見舞い等でご家族が病院においでになる時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、研究グループが出来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個人情報は、あなたの年齢、症状の経過観察、検査データ、ビデオ記録等です。これらは本臨床研究の目的である安全性の評価と治療効果を判定す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。

当院の倫理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、あなたの個人情報を取り扱うことがあります。また、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があなたの診療記録を閲覧することがあります。いずれの場合も、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、タカラバイオが共同研究者として遺伝子治療 AAV ベクターに関する技術提供に限定し、間接的に関与しています。タカラバイオが作製した AAV ベクターをあなたに注入した場合の安全性や機能に関する記録は、個人が特定できないように個人情報を完全に匿名化してから、タカラバイオの担当者が閲覧する可能性があります。（患者さんを特定する情報については、担当医師が慎重に管理しま

す)。

また、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。

## 16. 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通りです。

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：自治医科大学付属病院医事課

(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

- ・ あなた自身
- ・ 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あなたの世話を実際に行っている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

- ・ あなた自身が申請する場合は、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もちください。
- ・ 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）をおもちください。

### 2) 申請の仕方：上の書類をお持ち頂き、自治医科大学附属病院医事課で所定の書類に記入頂きます。

### 3) あなたの申請書は、自治医科大学付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。

## 1 7. 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、臨床研究に参加するために必要な経費、例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負担します。この臨床研究に参加することで、あなたに今まで以上に余分なお金（自己負担分の医療費）がかかることはありません。ただし、この臨床研究の間でもこの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負担となります。

## 1 8. 臨床研究に参加する間にお願いすること

あなた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る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。

## 19. 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票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にはその権利を持つことはないことをご了承ください。

## 20. 本臨床研究の資金源と起こり得る利害の衝突及び他の組織との関わり

本臨床研究の経費の一部には、共同研究先である遺伝子治療研究所から提供された資金が使用されています。また、共同研究先であるタカラバイオ社が製造したベクターを無償で提供を受けます。そのため毎年定期的に自治医科大学利益相反委員会にて利害の衝突に関する審査を行うことで、本臨床研究の利害関係についての公正性を保ちます。また本臨床研究における治療行為の実施、自治医科大学遺伝子治療臨床研究審査委員会安全効果評価・適応判定部会など、あなたの診療に直接関わり、かつ臨床的判断を行う議決組織の全てにおいて、遺伝子治療研究所およびタカラバイオ社は除外されているため、中立性と客観性は保たれています。

## 21. 緊急連絡先及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 神経内科・脳神経外科

電話番号：0285-58-7352（神経内科）

0285-58-7373（脳神経外科）

総括責任者（神経内科）：村松 慎一

分担研究者（免疫遺伝子細胞治療学）：小澤 敬也

分担研究者（遺伝子治療研究部）：水上 浩明，卜部 匡司

分担研究者（神経内科）：安藤 喜仁，小野 さやか，奈良 優子

分担研究者（脳神経外科，救急医学）：渡辺 英寿，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：0285-44-2111）経由で神経内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。

## 2.2. 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 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臨床研究

### （2）実施施設

自治医科大学附属病院

### （3）総括責任者

村松 慎一（自治医科大学医学部 内科学講座 神経内科学部門 教授（特命教授））

### （4）分担研究者

| 氏名     | 所属                   | 役職    |
|--------|----------------------|-------|
| 小澤 敬也  | 自治医科大学<br>免疫遺伝子細胞治療学 | 客員教授  |
| 渡辺 英寿  | 自治医科大学<br>脳神経外科      | 教授    |
| 中嶋 剛   | 自治医科大学<br>脳神経外科      | 助教    |
| 安藤 喜仁  | 自治医科大学<br>神経内科学部門    | 助教    |
| 小野 さやか | 自治医科大学<br>神経内科学部門    | 助教    |
| 奈良 優子  | 自治医科大学               | 非常勤医員 |

|       |                                        |      |
|-------|----------------------------------------|------|
|       | 神経内科学部門                                |      |
| 水上 浩明 | 自治医科大学<br>遺伝子治療研究部                     | 学内教授 |
| 卜部 匡司 | 自治医科大学<br>遺伝子治療研究部                     | 講師   |
| 佐藤 俊彦 | 宇都宮セントラルクリニック                          | 院長   |
| 吉尾 卓  | 自治医科大学附属病院<br>臨床研究支援センター<br>とちぎ臨床試験推進部 | 部長   |
| 山崎 晶司 | 自治医科大学附属病院<br>臨床研究支援センター<br>とちぎ臨床試験推進部 | 副部長  |

## 23. 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とわかった場合は、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。

この研究に参加された方がお亡くなりになられた場合は、ご遺族に対して解剖をお願いすることがあります。

### 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下さい。

# 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 発現 AAV ベクター被殻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志により、本臨床研究に参加することに同意いたします。

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"/> パーキンソン病とドパミン                    | <input type="checkbox"/> パーキンソン病の治療法と問題点         |
| <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"/> AAV ベクターを使ったパーキンソン病遺伝子治療臨床研究の状況 | <input type="checkbox"/> 臨床研究の具体的な方法             |
| <input type="checkbox"/> 参加できる人、できない人                    | <input type="checkbox"/> 臨床研究のスケジュール（表）          |
| <input type="checkbox"/> 被殻への治療用ベクターの注射                  | <input type="checkbox"/> 期待される効果                 |
| <input type="checkbox"/> 予想される危険性および副作用                  | <input type="checkbox"/> 臨床研究への参加予定期間、参加患者数      |
| <input type="checkbox"/> 臨床研究の参加をことわったら                  | <input type="checkbox"/> 途中でやめなくなったら             |
| <input type="checkbox"/> 健康被害の治療とその医療費に関して               | <input type="checkbox"/> 新たな情報のお知らせについて          |
| <input type="checkbox"/> あなたの個人情報の保護について                 | <input type="checkbox"/> 臨床研究の成績の使用と公表について       |
| <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"/> 臨床研究に参加するために必要な費用について   |
| <input type="checkbox"/> 臨床研究に参加する間にお願いすること              | <input type="checkbox"/> 緊急連絡先およびお問い合わせ先について     |
| <input type="checkbox"/> 本臨床研究の資金源と起こり得る利害の衝突及び他の組織との関わり | <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                     |

私は左頁の項目すべての□にチェックの印を記入した上で、「AADC 発現 AAV ベクター被殻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」に参加することに同意いたします。

|                           |   |   |   |
|---------------------------|---|---|---|
| 平成                        | 年 | 月 | 日 |
| 本人の住所 _____               |   |   |   |
| 署名・捺印 _____               |   |   | 印 |
| 電話番号 _____ (      ) _____ |   |   |   |

説明日 平成 年 月 日  
説明者の職名 \_\_\_\_\_  
説明者の署名・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 発現 AAV ベクター被殻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志により、本臨床研究に参加することに同意いたします。

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。）

□はじめに

□パーキンソン病とドパミン

□この臨床研究の概要について

□AAV ベクターを使ったパーキンソン病遺伝子治療臨床研究の状況

□参加できる人、できない人

□被殻への治療用ベクターの注射

□予想される危険性および副作用

□臨床研究の参加をことわったら

□健康被害の治療とその医療費に関して

□あなたの個人情報の保護について

□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

□臨床研究に参加する間をお願いすること

□本臨床研究の資金源と起こり得る利害の衝突及び他の組織との関わり

□臨床研究とは

□パーキンソン病の治療法と問題点

□AAV ベクターとは

□臨床研究の具体的な方法

□臨床研究のスケジュール（表）

□期待される効果

□臨床研究への参加予定期間、参加患者数

□途中でやめなくなったら

□新たな情報のお知らせについて

□臨床研究の成績の使用と公表について

□臨床研究に参加するために必要な費用について

□緊急連絡先およびお問い合わせ先について

□この臨床研究の結果から生じる知的財産権について

□遺伝子治療臨床研究の名称と実施組織体制

□その他

私は左頁の項目すべての□にチェックの印を記入した上で、「AADC 発現 AAV ベクタ

「被殻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」に参加することに  
同意いたします。

|                           |   |   |   |
|---------------------------|---|---|---|
| 平成                        | 年 | 月 | 日 |
| 本人の住所 _____               |   |   |   |
| 署名・捺印 _____ 印             |   |   |   |
| 電話番号 _____ (      ) _____ |   |   |   |

説明日 平成 年 月 日  
説明者の職名 \_\_\_\_\_  
説明者の署名・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 発現 AAV ベクター被殻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。ついては自らの自由意志により、本臨床研究に参加することに同意いたします。

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。）

□はじめに

□パーキンソン病とドパミン

□この臨床研究の概要について

□AAV ベクターを使ったパーキンソン病遺伝子治療臨床研究の状況

□参加できる人、できない人

□被殻への治療用ベクターの注射

□予想される危険性および副作用

□臨床研究の参加をことわったら

□健康被害の治療とその医療費に関して

□あなたの個人情報の保護について

□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

□臨床研究に参加する間にお願いすること

□本臨床研究の資金源と起こり得る利害の衝突及び他の組織との関わり

□臨床研究とは

□パーキンソン病の治療法と問題点

□AAV ベクターとは

□臨床研究の具体的な方法

□臨床研究のスケジュール（表）

□期待される効果

□臨床研究への参加予定期間、参加患者数

□途中でやめたいとなったら

□新たな情報のお知らせについて

□臨床研究の成績の使用と公表について

□臨床研究に参加するために必要な費用について

□緊急連絡先およびお問い合わせ先について

□この臨床研究の結果から生じる知的財産権について

□遺伝子治療臨床研究の名称と実施組織体制

□その他

私は左頁の項目すべての□にチェックの印を記入した上で、「AADC 発現 AAV ベクター被殻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」に参加することに同意いたします。

|                           |   |   |   |
|---------------------------|---|---|---|
| 平成                        | 年 | 月 | 日 |
| 本人の住所 _____               |   |   |   |
| 署名・捺印 _____ 印             |   |   |   |
| 電話番号 _____ (      ) _____ |   |   |   |

説明日 平成 年 月 日  
説明者の職名 \_\_\_\_\_  
説明者の署名・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 発現 AAV ベクター被殻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、自らの自由意志により、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 \_\_\_\_\_

署名・捺印 \_\_\_\_\_ 印

電話番号 \_\_\_\_\_ (    ) \_\_\_\_\_

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 発現 AAV ベクター被殻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、自らの自由意志により、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 \_\_\_\_\_

署名・捺印 \_\_\_\_\_ 印

電話番号 \_\_\_\_\_ (    ) \_\_\_\_\_

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 発現 AAV ベクター被殻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、自らの自由意志により、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 \_\_\_\_\_

署名・捺印 \_\_\_\_\_ 印

電話番号 \_\_\_\_\_ ( ) \_\_\_\_\_

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