

## 遺伝子治療臨床研究に関する実施施設からの報告について

### 【 大阪大学医学部附属病院 】

### 【 神戸大学医学部附属病院 】

### 【 佐賀大学医学部附属病院 】

課題名 : 慢性動脈閉塞症（閉塞性動脈硬化症及びビュルガー病）を  
対象とした AMG0001 の筋肉内投与による遺伝子治療

- 変更報告書（大阪大学医学部附属病院） . . . . . P. 1
- 変更報告書（神戸大学医学部附属病院） . . . . . P. 16
- 変更報告書（佐賀大学医学部附属病院） . . . . . P. 25

### 【 自治医科大学附属病院 】

課題名 : 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

- 重大事態等報告書 . . . . . P. 35

別紙様式第2

遺伝子治療臨床研究実施計画変更報告書

平成27年6月4日

厚生労働大臣 殿  
(文部科学大臣)

実施地	所在地	大阪府吹田市山田丘2番15号 (郵便番号：565-0871)
	名称	国立大学法人 大阪大学医学部附属病院 (電話番号：06-6879-6551) (FAX番号：06-6879-6549)
施設	代表者 役職名・氏名	国立大学法人 大阪大学医学部附属病院 病院長 金倉 讓 (職印)



下記の遺伝子治療臨床研究について、別添のとおり実施計画を変更したことを報告します。

記

遺伝子治療臨床研究の課題名	統括責任者の所属・職・氏名
慢性動脈閉塞症（閉塞性動脈硬化症及びビュルガー病）を対象とした AMG001 の筋肉内投与による遺伝子治療	大阪大学医学部附属病院 老年・高血圧内科 教授 樂木 宏実

別紙様式第2の別添

遺伝子治療臨床研究実施計画変更報告概要書

( 受付 番 号 )	( 初 回 申 請 年 月 日 )
	平 成 2 6 年 4 月 7 日

研 究 の 名 称	慢性動脈閉塞症（閉塞性動脈硬化症及びビュルガー病）を対象としたAMG0001の筋肉内投与による遺伝子治療
研 究 実 施 期 間	先進医療Bの承認取得日から2年間

総括責任者	所属部局の所在地	大阪府吹田市山田丘2番15号（郵便番号：565-0871）	
	所属機関・部局・職	大阪大学医学部附属病院 ・ 老年・高血圧内科 ・ 教授	
	氏 名	樂木 宏実	
実施の場所	所 在 地	大阪府吹田市山田丘2番15号（郵便番号：565-0871）	
	名 称	大阪大学医学部附属病院	
	連 絡 先	大阪大学医学部附属病院 老年・高血圧内科 （電話番号：06-6879-3852（老年・高血圧内科））	
総括責任者以外の研究者	氏 名	所属機関・部局・職	役 割
	杉本 研	大阪大学医学部附属病院・ 老年・高血圧内科・講師	患者の選定、患者への説明及び 同意の取得、臨床観察、効果判定
	山本 浩一	大阪大学医学部附属病院・ 老年・高血圧内科・講師	患者の選定、患者への説明及び 同意の取得、臨床観察、効果判定
	竹屋 泰	大阪大学医学部附属病院・ 老年・高血圧内科・助教	患者の選定、患者への説明及び 同意の取得、臨床観察、効果判定
	鷹見 洋一	大阪大学医学部附属病院・ 老年・高血圧内科・助教	患者の選定、患者への説明及び 同意の取得、臨床観察、効果判定
	伊東 範尚	大阪大学医学部附属病院・ 老年・高血圧内科・助教	患者の選定、患者への説明及び 同意の取得、臨床観察、効果判定
	武田 昌生	大阪大学医学部附属病院 老年・高血圧内科・医員	患者の選定、患者への説明及び 同意の取得、臨床観察、効果判定
	濱野 剛	大阪大学医学部附属病院 老年・高血圧内科・医員	患者の選定、患者への説明及び 同意の取得、臨床観察、効果判定
	永澤 元規	大阪大学医学部附属病院 老年・高血圧内科・医員	患者の選定、患者への説明及び 同意の取得、臨床観察、効果判定

総括責任者以外の研究者	野里 陽一	大阪大学医学部附属病院 老年・高血圧内科・医員	患者の選定、患者への説明及び同意の取得、臨床観察、効果判定
	野里 聡子	大阪大学医学部附属病院 老年・高血圧内科・医員	患者の選定、患者への説明及び同意の取得、臨床観察、効果判定
	吉田 翔太	大阪大学医学部附属病院 老年・高血圧内科・医員	患者の選定、患者への説明及び同意の取得、臨床観察、効果判定
	平尾 聡美	大阪大学医学部附属病院 老年・高血圧内科・医員	患者の選定、患者への説明及び同意の取得、臨床観察、効果判定
	中神 啓徳	大阪大学大学院連合小児発達学研究所・健康発達医学講座・寄附講座・教授	多施設共同研究の事務局業務
	島村 宗尚	大阪大学大学院連合小児発達学研究所・健康発達医学講座・寄附講座・准教授	多施設共同研究の事務局業務
	樋口 勝能	大阪大学医学部附属病院 老年・高血圧内科・特任助教	多施設共同研究の事務局業務
	栗波 仁美	大阪大学大学院連合小児発達学研究所・健康発達医学講座・寄附講座・特任助教	多施設共同研究の事務局業務
	南野 徹	新潟大学医歯学総合病院・循環器内科・教授	多施設共同臨床研究における協力実施医療機関の総括
	古森 公浩	名古屋大学医学部附属病院・血管外科・教授	多施設共同臨床研究における協力実施医療機関の総括
	平田 健一	神戸大学医学部附属病院・循環器内科・教授	多施設共同臨床研究における協力実施医療機関の総括
	種本 和雄	川崎医科大学附属病院・心臓血管外科・教授	多施設共同臨床研究における協力実施医療機関の総括
	佐田 政隆	徳島大学病院・循環器内科・教授	多施設共同臨床研究における協力実施医療機関の総括
	檜垣 實男	愛媛大学医学部附属病院・腎臓・高血圧内科・教授	多施設共同臨床研究における協力実施医療機関の総括
野出 孝一	佐賀大学医学部附属病院・循環器内科・教授	多施設共同臨床研究における協力実施医療機関の総括	
外部協力者	山田 英	アンジェス MG 株式会社・代表取締役社長	AMG0001 の提供、品質試験の実施、AMG0001 の品質、非臨床、臨床データなどの情報提供

審査委員会の開催状況及び実施計画の変更を適当と認める理由

平成26年5月14日厚生労働省発科0514第1号により厚生労働大臣から実施して差し支えない旨通知されてから（実施計画書版番号：1.2版）、本変更報告に至るまで（実施計画書版番号：2.3版）、下表に示す実施計画書の変更が行われた。

版番号	改定日	改定理由	遺伝子治療臨床研究審査委員会承認日
第1.3版	2014年5月19日	先進医療申請時の当局事務局（厚生労働省医政局研究開発振興課）からの指摘事項に伴う記載整備のため	2014年8月21日 （迅速審査）
第2.0版	2014年8月11日	症例判定委員会に関する誤記削除及び臨床研究分担医師及び臨床研究協力者の変更に伴う記載整備のため	2014年8月21日 （迅速審査）
第2.1版	2014年9月2日	対象疾患の選定基準の明確化に伴う記載整備のため	2014年9月18日 （迅速審査）
第2.2版	2015年1月20日	臨床研究協力者の変更に伴う記載整備のため	2015年1月23日 （迅速審査）
第2.3版	2015年3月18日	臨床研究期間の延長及び臨床研究協力者の変更に伴う記載整備のため	2015年4月22日 （開催審査）

当該変更内容については、大阪大学医学部附属病院遺伝子治療臨床研究審査委員会において審査され、以下の理由から各変更内容が妥当であると判断し、当該変更を承認した。

- ・ 当該遺伝子治療臨床研究は先進医療Bとして実施されるが、当該申請時における当局からの指摘に応じた記載整備のため。（第1.3版への変更）
- ・ 当該遺伝子治療臨床研究デザインは、アンジェスMG社が行ったASO（閉塞性動脈硬化症）第III相試験（AMG0001-JN-101）を踏襲したものであり、当該第III相試験では症例判定委員会が設置されている。当該遺伝子治療臨床研究では症例判定委員会を設置しないが、実施計画書中の一部に当該判定に係る写真撮影、登録担当者への写真送付、及び施設保管の誤記が残ってしまった。当該誤記記載の削除のため。（第2.0版への変更）
- ・ 臨床研究分担医師及び臨床研究協力者の変更に伴う記載整備のため。（第2.0、2.2、2.3版への変更）
- ・ 当該遺伝子治療臨床研究では、慢性動脈閉塞症として閉塞性動脈硬化症及びビュルガー病を対照としているが、選択基準の「観察期間の足関節血圧の平均値が70 mmHg又はABIが0.6以下の者。」は、閉塞性動脈硬化症に特化した基準であり、ビュルガー病には適用されないことから、当該内容を明確化した記載整備のため。（第2.1版への変更）

<p>・ 協力医療機関の試験開始の遅延に伴う、試験期間延長の変更のため。 (第 2.3 版への変更)</p>	
<p>審査委員会の長の職名</p>	<p>氏名</p>
<p>大阪大学医学部附属病院 遺伝子治療臨床研究審査委員会・委員長 大阪大学大学院医学系研究科 泌尿器科・教授</p>	<p>野々村 祝夫 </p>

研究の区分	遺伝子治療臨床研究	遺伝子標識臨床研究
研究の目的	<p>当該遺伝子治療臨床研究では、代替治療が困難な慢性動脈閉塞症（閉塞性動脈硬化症又はビュルガー病）患者を対象に、AMG0001 を虚血肢の筋肉内に局所投与し、安静時疼痛（Fontaine 分類 III 度）及び潰瘍（Fontaine 分類 IV 度）の治療効果及び安全性を探索的に検討することを目的とする。</p> <p>AMG0001 は、大阪大学により創成された血管新生促進作用を有する難治性の虚血性疾患治療薬である。大阪大学医学部附属病院において、AMG0001 を用いた末梢性血管疾患（慢性閉塞性動脈硬化症・ビュルガー病）を対象とした遺伝子治療臨床研究が 22 例で実施された。その結果、当該疾患に対する有効性が示唆され、安全性に関しても臨床上問題となる副作用は認められなかった。その後の開発は、アンジェス MG 株式会社（本社：大阪府茨木市、以下「アンジェス社」）により実施されている。</p> <p>アンジェス社では、2008 年 3 月 27 日に「重症虚血肢（安静時疼痛、潰瘍）を有する閉塞性動脈硬化症・ビュルガー病」を効能及び効果として製造販売承認申請した。当該承認申請における有効性を示す主たる臨床試験として、「閉塞性動脈硬化症を対象としたプラセボ対照無作為化二重盲検比較試験」が実施され、安静時疼痛及び潰瘍症状の改善効果が認められた。</p> <p>臨床試験のデータ不足ということでアンジェス社は 2010 年 9 月 17 日に当該製造販売承認申請を取下げた。</p> <p>以上の経緯から AMG0001 はいまだ薬事承認に至っていないが、これまでの臨床試験の結果からは、安静時疼痛及び潰瘍の改善効果が得られることは十分に期待できると考えられる。しかし現在、アンジェス社では、海外での追加第 III 相臨床試験の準備中であり、国内で臨床試験を企業として実施する方針は当面ないという状況である。よって、今回、医師が主導する形で当該遺伝子治療臨床研究を実施し、AMG0001 の末梢性血管疾患に対する安静時疼痛及び潰瘍改善効果を再検討することで、今後の開発の参考となるデータを得ることを目指すこととなった。</p>	

対象疾患	当該遺伝子治療臨床研究では、薬物治療抵抗性で、外科的治療の適用が困難な慢性動脈閉塞症（閉塞性動脈硬化症又はビュルガー病）患者のうち、安静時疼痛（Fontaine分類III度）又は潰瘍（Fontaine分類IV度）を有するCLI患者が対象となる。																				
変更時期	<p>実施計画書の変更時期及び当該変更に係る大阪大学医学部附属病院遺伝子治療臨床研究審査委員会の承認時期を以下に示す。</p> <table border="1" data-bbox="534 499 1362 1039"> <thead> <tr> <th data-bbox="534 499 683 591">版番号</th> <th data-bbox="683 499 930 591">改定日</th> <th data-bbox="930 499 1362 591">遺伝子治療臨床研究審査委員会承認日</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="534 591 683 683">第 1.3 版</td> <td data-bbox="683 591 930 683">2014 年 5 月 19 日</td> <td data-bbox="930 591 1362 683">2014 年 8 月 21 日 (迅速審査)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="534 683 683 775">第 2.0 版</td> <td data-bbox="683 683 930 775">2014 年 8 月 11 日</td> <td data-bbox="930 683 1362 775">2014 年 8 月 21 日 (迅速審査)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="534 775 683 866">第 2.1 版</td> <td data-bbox="683 775 930 866">2014 年 9 月 2 日</td> <td data-bbox="930 775 1362 866">2014 年 9 月 18 日 (迅速審査)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="534 866 683 958">第 2.2 版</td> <td data-bbox="683 866 930 958">2015 年 1 月 20 日</td> <td data-bbox="930 866 1362 958">2015 年 1 月 23 日 (迅速審査)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="534 958 683 1039">第 2.3 版</td> <td data-bbox="683 958 930 1039">2015 年 3 月 18 日</td> <td data-bbox="930 958 1362 1039">2015 年 4 月 22 日 (開催審査)</td> </tr> </tbody> </table>			版番号	改定日	遺伝子治療臨床研究審査委員会承認日	第 1.3 版	2014 年 5 月 19 日	2014 年 8 月 21 日 (迅速審査)	第 2.0 版	2014 年 8 月 11 日	2014 年 8 月 21 日 (迅速審査)	第 2.1 版	2014 年 9 月 2 日	2014 年 9 月 18 日 (迅速審査)	第 2.2 版	2015 年 1 月 20 日	2015 年 1 月 23 日 (迅速審査)	第 2.3 版	2015 年 3 月 18 日	2015 年 4 月 22 日 (開催審査)
版番号	改定日	遺伝子治療臨床研究審査委員会承認日																			
第 1.3 版	2014 年 5 月 19 日	2014 年 8 月 21 日 (迅速審査)																			
第 2.0 版	2014 年 8 月 11 日	2014 年 8 月 21 日 (迅速審査)																			
第 2.1 版	2014 年 9 月 2 日	2014 年 9 月 18 日 (迅速審査)																			
第 2.2 版	2015 年 1 月 20 日	2015 年 1 月 23 日 (迅速審査)																			
第 2.3 版	2015 年 3 月 18 日	2015 年 4 月 22 日 (開催審査)																			
変更内容	<p>実施計画書における事項</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1.先進医療申請時の当局事務局（厚生労働省医政局研究開発振興課）からの指摘事項に伴う記載整備</li> <li>2.症例判定委員会に関する誤記削除</li> <li>3.臨床研究分担医師及び臨床研究協力者の変更</li> <li>4.対象疾患の選定基準の明確化</li> <li>5.臨床研究期間の延長</li> </ol>	変更前	変更後																		
変更理由	<ol style="list-style-type: none"> <li>1.先進医療申請時の当局事務局（厚生労働省医政局研究開発振興課）からの指摘事項に伴う記載整備のため</li> <li>2.症例判定委員会に関する誤記削除に伴う記載整備のため</li> <li>3.臨床研究協力者の変更に伴う記載整備のため</li> <li>4.対象疾患の選定基準の明確化に伴う記載整備のため</li> <li>5.臨床研究期間の延長のため</li> </ol>																				

<p>今後の研究計画</p>	<p>遺伝子治療臨床研究及び先進医療に係る関連通知、実施計画書、及び各種手順書を遵守し、延長する期間内に目標症例6例の集積を行う。今後の協力医療機関において試験開始されることになるが、当該遺伝子治療臨床研究のために開設したポータルサイト等を活用し、各施設間における各種当該遺伝子治療臨床研究情報の共有を図る。また、投与手技や評価の均一化を図るべく、モニターによる関連手順書の説明を徹底し、医学的側面に係る各施設からの照会等については、多施設共同研究の事務局業務を担当する大阪大学の本試験に精通する医師が説明補助する体制を構築している。</p>
<p>これまでの研究結果及び研究結果の公表状況</p>	<p>当該遺伝子治療臨床研究に1例が登録されている。重大事態の発生は認めていない。また、研究結果の公表は行っていない。</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。

慢性動脈閉塞症（閉塞性動脈硬化症及びびュルガー病）を対象とした AMG0001 の筋肉内投与による遺伝子治療

「遺伝子治療臨床研究実施計画書」の変更対比表（第 1.2 版から第 2.3 版への改定 / 2015 年 3 月 18 日）

版番号	改定日	改定理由
第 1.3 版	2014 年 5 月 19 日	先進医療申請時の当局事務局（厚生労働省医政局研究開発振興課）からの指摘事項に伴う記載整備のため
第 2.0 版	2014 年 8 月 11 日	臨床研究分担医師及び臨床研究協力者の追加に伴う記載整備のため
第 2.1 版	2014 年 9 月 2 日	対象疾患の選定基準の明確化に伴う記載整備のため
第 2.2 版	2015 年 1 月 20 日	コーディネーターの追加に伴う記載整備のため
第 2.3 版	2015 年 3 月 18 日	臨床研究期間の延長及びコーディネーターの人事異動に伴う記載整備のため

該当箇所	修正前	修正後	変更理由
1～2 頁 2.2.1 臨床研究分担医師	(略) 島村 宗尚 大阪大学大学院連合小児発達学研究所 健康発達医学講座・寄付講座 准教授 多施設共同研究の事務局業務	(略) 島村 宗尚 大阪大学大学院連合小児発達学研究所 健康発達医学講座 准教授 多施設共同研究の事務局業務 大阪大学医学部附属病院 老年・高血圧内科 医員 患者の選定、患者への説明及び同意の取得、臨床観察、効果判定 大阪大学医学部附属病院 老年・高血圧内科 医員 患者の選定、患者への説明及び同意の	臨床研究分担医師の追加に伴う記載整備のため（1.3 版から 2.0 版への改定）

該当箇所	修正前	修正後	変更理由
<p>1~2 頁 2.2.1 臨床研究分担医師 (続き)</p>		<p>永澤 元規 <u>取得、臨床観察、効果判定</u> 大阪大学医学部附属病院 老年・高血圧内科 医員 <u>患者の選定、患者への説明及び同意の取得、臨床観察、効果判定</u> 大阪大学医学部附属病院 老年・高血圧内科 医員 <u>患者の選定、患者への説明及び同意の取得、臨床観察、効果判定</u> 大阪大学医学部附属病院 野里 聡子 老年・高血圧内科 医員 <u>患者の選定、患者への説明及び同意の取得、臨床観察、効果判定</u> 大阪大学医学部附属病院 野里 聡子 老年・高血圧内科 医員 <u>患者の選定、患者への説明及び同意の取得、臨床観察、効果判定</u> 大阪大学医学部附属病院 吉田 翔太 老年・高血圧内科 医員 <u>患者の選定、患者への説明及び同意の取得、臨床観察、効果判定</u> 大阪大学医学部附属病院 平尾 聡美 老年・高血圧内科 医員 <u>患者の選定、患者への説明及び同意の取得、臨床観察、効果判定</u> 大阪大学医学部附属病院 樋口 勝能 老年・高血圧内科 特任助教 多施設共同研究の事務局業務</p>	

該当箇所	修正前	修正後	変更理由
1～2 頁 2.2.1 臨床研究分担医 師 (続き)		栗波 仁美 大阪大学大学院連合小児発達学研究所 健康発達医学講座・寄附講座 特任助教 多施設共同研究の事務局業務	
2～3 頁 2.2.2 臨床研究協力者	丸山 秩弘 大阪大学医学部附属病院 未来医療開発部 未来医療センター コーディネーター 患者の選定、患者への説明及び同意の取 得、臨床観察、効果判定の補助業務	丸山 秩弘 大阪大学医学部附属病院 未来医療開発部 コーディネーター 患者の選定、患者への説明及び同意の取 得、臨床観察、効果判定の補助業務 小林 久子 大阪大学医学部附属病院 未来医療開発部 コーディネーター 患者の選定、患者への説明及び同意の取 得、臨床観察、効果判定の補助業務 小林 万紀子 大阪大学医学部附属病院 未来医療開発部 コーディネーター 患者の選定、患者への説明及び同意の取 得、臨床観察、効果判定の補助業務 上島 暁世 大阪大学医学部附属病院 未来医療開発部 コーディネーター 患者の選定、患者への説明及び同意の取 得、臨床観察、効果判定の補助業務 武田 裕里子 大阪大学医学部附属病院 未来医療開発部 コーディネーター 患者の選定、患者への説明及び同意の取 得、臨床観察、効果判定の補助業務	臨床研究協力者の追加に伴 う記載整備のため (1.3 版か ら 2.0 版への改定)、コーデ ィネーターの追加に伴う記 載整備のため (2.1 版から 2.2 版への改定) 及びコーディネ ィネーターの人事異動に伴う 記載整備のため (2.2 版から 2.3 版への改定)

該当箇所	修正前	修正後	変更理由
<p>2~3 頁 2.2.2 臨床研究協力者 (続き)</p>		<p><u>蓮池 智也</u> 大阪大学医学部附属病院 未来医療開発部 コーディネーター 患者の選定、患者への説明及び同意の取得、臨床観察、効果判定の補助業務</p> <p><u>平野 綾子</u> 大阪大学医学部附属病院 未来医療開発部 コーディネーター 患者の選定、患者への説明及び同意の取得、臨床観察、効果判定の補助業務</p> <p><u>樋口 江利子</u> 大阪大学医学部附属病院 未来医療開発部 コーディネーター 患者の選定、患者への説明及び同意の取得、臨床観察、効果判定の補助業務</p> <p><u>中村 歩</u> 大阪大学医学部附属病院 薬剤部製剤室 薬剤主任 試験物の管理</p> <p><u>森本 啓太</u> 大阪大学医学部附属病院 薬剤部製剤室 薬剤師 試験物の管理</p> <p><u>田邊 沙織</u> 大阪大学医学部附属病院 薬剤部製剤室 薬剤師 試験物の管理</p>	
<p>45 頁 11.4.1.1 選択基準</p>	<p>(略) (4) 観察期間の足関節血圧の平均値が 70 mmHg 又は ABI が 0.6 以下の者。</p>	<p>(略) (4) 投与対象肢の観察期間の足関節血圧の平均値が 70 mmHg 又は ABI が 0.6 以下の者 (ただし、ビュル</p>	<p>当該基準は、閉塞性動脈硬化症患者の投与対象肢に対する基準であったが、その</p>

該当箇所	修正前	修正後	変更理由
45 頁 11.4.1.1 選択基準 (続き)	(略)	ガー病に関してはこの限りではない。 (略)	点がわかりにくい記載となっていた。したがって当該基準を明確化するために記載整備した (2.0 版から 2.1 版への改定)
51 頁 11.8.2 デザインの設定根拠	当該遺伝子治療臨床研究の対象である慢性動脈閉塞症 (閉塞性動脈硬化症又はビュルガー病) のうち、Fontaine III 度 (安静時疼痛) 又は IV 度 (潰瘍) を呈する薬物治療抵抗性で、外科的治療の適用が困難な患者は、限られている。したがって、当該遺伝子治療臨床研究の目標としている被験者登録期間である 1 年間に、目標登録症例数である 6 例を集積するためには単施設試験での症例集積の実行可能性が極めて低いことから、多施設共同臨床研究とした。 (略)	当該遺伝子治療臨床研究の対象である慢性動脈閉塞症 (閉塞性動脈硬化症又はビュルガー病) のうち、Fontaine III 度 (安静時疼痛) 又は IV 度 (潰瘍) を呈する薬物治療抵抗性で、外科的治療の適用が困難な患者は、限られている。したがって、当該遺伝子治療臨床研究の目標としている被験者登録期間である 2 年間に、目標登録症例数である 6 例を集積するためには単施設試験での症例集積の実行可能性が極めて低いことから、多施設共同臨床研究とした。 (略)	臨床研究期間の延長に伴う記載整備のため (2.2 版から 2.3 版への改定)
51~52 頁 11.8.3 目標登録被験者数・被験者登録期間・研究実施期間	(略) (2) 被験者登録期間: 1 年 当該遺伝子治療臨床研究実施計画が遺伝子治療臨床研究審査委員会に承認され、厚生労働大臣の実施の了承を得た後、病院長の実施許可が通知される。その後、先進医療 B 申請を行い、当該申請が承認された日を研究開始日とし、それから 1 年間に、被験者登録を受理する。 (3) 研究実施期間: 1 年	(略) (2) 被験者登録期間: 2 年 当該遺伝子治療臨床研究実施計画が遺伝子治療臨床研究審査委員会に承認され、厚生労働大臣の実施の了承を得た後、病院長の実施許可が通知される。その後、先進医療 B 申請を行い、当該申請が承認された日を研究開始日とし、それから 2 年間に、被験者登録を受理する。 (3) 研究実施期間: 2 年	臨床研究期間の延長に伴う記載整備のため (2.2 版から 2.3 版への改定)

該当箇所	修正前	修正後	変更理由
51～52 頁 11.8.3 目標登録被験者数・被験者登録期間・研究実施期間(続き)	当該遺伝子治療臨床研究実施計画が遺伝子治療臨床研究審査委員会に承認され、厚生労働大臣の実施の了承を得た後、病院長の実施許可が通知される。その後、先進医療B申請を行い、当該申請が承認された日を研究開始とし、それから1年以内に最終被験者の研究参加を終了する。	当該遺伝子治療臨床研究実施計画が遺伝子治療臨床研究審査委員会に承認され、厚生労働大臣の実施の了承を得た後、病院長の実施許可が通知される。その後、先進医療B申請を行い、当該申請が承認された日を研究開始とし、それから2年以内に最終被験者の研究参加を終了する。	
52 頁 11.8.4 目標登録被験者数の集積の可能性	アンジェス社が、国内で実施したAMG0001-JN-101試験(対象:ASO)及びAMG0001-JN-102試験(対象:TAO)の症例集積頻度を分析した。その結果、当該遺伝子治療臨床研究への適格基準を満たし、同意取得が可能な被験者を想定したところ、1年間に6例を集積するために必要な施設数を8施設と算定した。したがって、当該遺伝子治療臨床研究では、目標登録被験者6例を被験者登録期間である1年間に集積する8施設での多施設共同臨床研究を設定していることから、目標登録被験者数の集積は可能と考える。	アンジェス社が、国内で実施したAMG0001-JN-101試験(対象:ASO)及びAMG0001-JN-102試験(対象:TAO)の症例集積頻度を分析した。その結果、当該遺伝子治療臨床研究への適格基準を満たし、同意取得が可能な被験者を想定したところ、2年間に6例を集積するために必要な施設数を8施設と算定した。したがって、当該遺伝子治療臨床研究では、目標登録被験者6例を被験者登録期間である2年間に集積する8施設での多施設共同臨床研究を設定していることから、目標登録被験者数の集積は可能と考える。	臨床研究期間の延長に伴う記載整備のため(2.2版から2.3版への改定)
56 頁 11.9.1.1 主要評価項目の評価方法	(略) 潰瘍は、前観察期開始時、前観察期2週後、1回目投与8週後、及び1回目投与12週後(又は中止時)に写真撮影する。写真撮影の際は、スケールを添え、常に同一方向、同一角度から撮影する。撮影した写真は、被験者識別コードと撮影日を記載し、実施施設で保管する。前観察期開始時は2枚撮影し、1枚は症例登録担当者に送付し、もう1枚は実施施設で保管	(略) 潰瘍は、前観察期開始時、前観察期2週後、1回目投与8週後、及び1回目投与12週後(又は中止時)に写真撮影する。写真撮影の際は、スケールを添え、常に同一方向、同一角度から撮影する。撮影した写真は、被験者識別コードと撮影日を記載し、実施施設で保管する。その他、観察日においても、可能な限り写真撮影を実施する。	当該記述はアンジェスMGが行ったASO(閉塞性動脈硬化症)第III相試験(AMG0001-JN-101)を踏襲したものであるが、本臨床試験では症例判定委員会を設置しないため、記載整備を行った(1.3版から2.0版

該当箇所	修正前	修正後	変更理由
56 頁 11.9.1.1 主要評価項目 の評価方法 (続き)	<p>する。その他、観察日においても、可能な限り写真撮影を実施する。</p> <p>潰瘍の計測及び写真撮影の詳細は「潰瘍の計測及び写真撮影の手順書」に従う。</p> <p>11.9.2 主要評価項目の設定根拠</p>	<p>潰瘍の計測及び写真撮影の詳細は「潰瘍の計測及び写真撮影の手順書」に従う。</p> <p>11.9.2 主要評価項目の設定根拠</p>	への改定)
79 頁 11.16.1.1 目標登録被 験者数の設定の背景	<p>(略)</p> <p>被験者登録期間を1年間に設定し、この1年間に集積可能な症例数を検討した。</p> <p>(略)</p>	<p>(略)</p> <p>被験者登録期間を2年間に設定し、この2年間に集積可能な症例数を検討した。</p> <p>(略)</p>	臨床研究期間の延長に伴う記載整備のため (2.2 版から 2.3 版への改定)
80 頁 11.16.1.4 目標登録被 験者数の設定根拠	<p>当該遺伝子治療臨床研究の対象は、Fontaine III度又はIV度 (潰瘍) の慢性動脈閉塞症 (閉塞性動脈硬化症及びビュルガー病) 患者であることから、11.16.1.2で推計した当該遺伝子治療臨床研究における8施設での閉塞性動脈硬化症患者の症例集積頻度 (約3.2例/年)、及び11.16.1.3で推計した当該遺伝子治療臨床研究における8施設でのビュルガー病患者の症例集積頻度 (約3.2例/年) を加えた症例数 (約6.4例/年) が、8施設で1年間に当該遺伝子治療臨床研究で集積可能な症例数であると推計した。</p> <p>(略)</p>	<p>当該遺伝子治療臨床研究の対象は、Fontaine III度又はIV度 (潰瘍) の慢性動脈閉塞症 (閉塞性動脈硬化症及びビュルガー病) 患者であることから、11.16.1.2で推計した当該遺伝子治療臨床研究における8施設での閉塞性動脈硬化症患者の症例集積頻度 (約3.2例/年)、及び11.16.1.3で推計した当該遺伝子治療臨床研究における8施設でのビュルガー病患者の症例集積頻度 (約3.2例/年) を加えた症例数 (約6.4例/年) が、8施設で2年間に当該遺伝子治療臨床研究で集積可能な症例数であると推計した。</p> <p>(略)</p>	臨床研究期間の延長に伴う記載整備のため (2.2 版から 2.3 版への改定)
84 頁 11.20 当該遺伝子治療 臨床研究の総括報告 書の作成	<p>研究責任者は、臨床研究の中止又は終了後、速やかに臨床研究総括報告書を作成し、病院長に提出する。</p>	<p>研究責任者は、臨床研究の中止又は終了後、速やかに臨床研究総括報告書を作成し、病院長に提出する。</p> <p>また、先進医療通知に基づき、先進医療の書式を</p>	先進医療申請時の当局事務局 (厚生労働省医政局研究開発振興課) からの指摘事項に伴う記載整備のため

該当箇所	修正前	修正後	変更理由
84 頁 11.20 当該遺伝子治療臨床研究の総括報告書の作成(続き)		用いた総括報告書を厚生労働省研究開発振興課に提出する。	(1.2 版から 1.3 版への改定)
91 頁 15 利益相反	<p>総括責任者及び当該遺伝子治療臨床研究に係る臨床研究分担医師の当該遺伝子治療臨床研究の利害関係については、大阪大学大学院医学系研究科・医学部 臨床研究利益相反審査委員会の承認を得て、当該遺伝子治療臨床研究の利害関係についての公平性を維持する</p>	<p>総括責任者、本臨床研究に係る臨床研究分担医師及びアジェンジェスMG社の当該遺伝子治療臨床研究の利害関係については、大阪大学医学部附属病院遺伝子治療臨床研究審査委員会の承認を得て、当該遺伝子治療臨床研究の利害関係についての公平性を維持する。</p> <p>アジェンジェスMG社の本臨床研究の役割は、試験物 AMG0001、AMG0001 の開発情報及び本臨床研究の業務委託費用の提供であり、本臨床研究に係るモニタリング、データマネジメント、統計解析、総括報告書作成、品質管理、監査業務等のデータを取扱う業務及び品質管理・品質保証業務には関与しない。</p>	<p>先進医療申請時の当局事務局 (厚生労働省医政局研究開発振興課) からの指摘事項に伴う記載整備のため (1.2 版から 1.3 版への改定)</p>
全体	その他、誤字、誤記の修正を図る記載整備を行った。		

別紙様式第2

遺伝子治療臨床研究実施計画変更報告書

平成27年6月15日

厚生労働大臣 殿  
(文部科学大臣)

実施施設	所在地	兵庫県神戸市中央区楠町7丁目5-2 (郵便番号：650-0017)
	名称	神戸大学医学部附属病院 (電話番号：078-382-5111) (FAX番号：078-382-5050)
	代表者 役職名・氏名	神戸大学医学部附属病院 (職印) 病院長 藤澤 正人

下記の遺伝子治療臨床研究について、別添のとおり実施計画を変更したことを報告します。

記

遺伝子治療臨床研究の課題名	統括責任者の所属・職・氏名
慢性動脈閉塞症（閉塞性動脈硬化症及びピュルガー病）を対象とした AMG0001 の筋肉内投与による遺伝子治療	神戸大学医学部附属病院 循環器内科 教授 平田 健一

別紙様式第2の別添

遺 伝 子 治 療 臨 床 研 究 実 施 計 画 変 更 報 告 概 要 書

( 受 付 番 号 )	( 初 回 申 請 年 月 日 )
	平 成 2 7 年 2 月 2 6 日

研 究 の 名 称	慢性動脈閉塞症（閉塞性動脈硬化症及びビュルガー病）を対象とした AMG0001 の筋肉内投与による遺伝子治療
研 究 実 施 期 間	先進医療 B の承認取得日から 2 年間

総括責任者	所属部局の所在地	神戸市中央区楠町 7 丁目 5-2 (郵便番号: 650-0017)	
	所属機関・部局・職	神戸大学医学部附属病院 循環器内科 教授	
	氏名	平田 健一	
実施の場所	所在地	神戸市中央区楠町 7 丁目 5-2 (郵便番号: 650-0017)	
	名称	神戸大学医学部附属病院	
	連絡先	神戸大学医学部附属病院 循環器内科 兵庫県神戸市中央区楠町 7 丁目 5-2 (郵便番号 650-0017) 電話番号 078-382-5846	
総括責任者以外の研究者	氏名	所属機関・部局・職	役割
	新家 俊郎	神戸大学医学部附属病院 循環器内科 准教授	患者の選定、患者への説明及び 同意の取得、臨床観察、効果判定
	大竹 寛雅	神戸大学医学部附属病院 循環器内科 助教	患者の選定、患者への説明及び 同意の取得、臨床観察、効果判定
	高谷 具史	神戸大学医学部附属病院 循環器内科 特定助教	患者の選定、患者への説明及び 同意の取得、臨床観察、効果判定
	黒田 優	神戸大学医学部附属病院 循環器内科 レジデント	患者の選定、患者への説明及び 同意の取得、臨床観察、効果判定
	高橋 八大	神戸大学医学部附属病院 循環器内科 レジデント	患者の選定、患者への説明及び 同意の取得、臨床観察、効果判定
	寺下 大輔	神戸大学医学部附属病院 循環器内科 レジデント	患者の選定、患者への説明及び 同意の取得、臨床観察、効果判定
	黒田 浩史	神戸大学医学部附属病院 循環器内科 レジデント	患者の選定、患者への説明及び 同意の取得、臨床観察、効果判定

総括責任者以外の研究者	南野 徹	新潟大学医歯学総合病院・ 循環器内科・教授	多施設共同臨床研究における 協力実施医療機関の総括
	古森 公浩	名古屋大学医学部附属病院・ 血管外科・教授	多施設共同臨床研究における 協力実施医療機関の総括
	樂木 宏実	大阪大学医学部附属病院・ 老年・高血圧内科 教授	多施設共同臨床研究における全体の総 括
	種本 和雄	川崎医科大学附属病院・ 心臓血管外科・教授	多施設共同臨床研究における 協力実施医療機関の総括
	佐田 政隆	徳島大学病院・ 循環器内科・教授	多施設共同臨床研究における 協力実施医療機関の総括
	檜垣 實男	愛媛大学医学部附属病院・ 腎臓・高血圧内科・教授	多施設共同臨床研究における 協力実施医療機関の総括
	野出 孝一	佐賀大学医学部附属病院・ 循環器内科・教授	多施設共同臨床研究における 協力実施医療機関の総括
外部協力者	山田 英	アンジェス MG 株式会社・ 代表取締役社長	AMG0001 の提供、品質試験の実施、 AMG0001 の品質、非臨床、 臨床データなどの情報提供

<p>審査委員会の開催状況及び実施計画の変更を適当と認める理由</p>	<p>平成27年3月27日厚生労働省発科0327第4号により厚生労働大臣から実施して差し支えない旨通知されてから（実施計画書版番号:2.3版）、本変更報告に至るまで（実施計画書版番号:2.6版）、下表に示す実施計画書の変更が行われた。</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: center;">版番号</th> <th style="text-align: center;">改定日</th> <th style="text-align: center;">改定理由</th> <th style="text-align: center;">遺伝子治療臨床研究審査委員会承認日</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center;">第2.4版</td> <td style="text-align: center;">2015年2月13日</td> <td>臨床研究協力者追加に伴う記載整備のため</td> <td style="text-align: center;">2015年2月26日 (持ち回り審査)</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">第2.5版</td> <td style="text-align: center;">2015年3月23日</td> <td>臨床研究期間の延長及び臨床研究分担医師の削除に伴う記載整備のため</td> <td style="text-align: center;">2015年4月13日 (持ち回り審査)</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">第2.6版</td> <td style="text-align: center;">2015年5月25日</td> <td>臨床研究協力者の追加に伴う記載整備のため</td> <td style="text-align: center;">2015年6月3日 (持ち回り審査)</td> </tr> </tbody> </table> <p>当該変更内容については、神戸大学医学部附属病院遺伝子治療臨床研究審査委員会において審査され、以下の理由から各変更内容が妥当であると判断し、当該変更を承認した。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 臨床研究協力者追加に伴う記載整備のため。（第2.4版への変更）</li> <li>・ 臨床研究期間の延長及び臨床研究分担医師の削除に伴う記載整備のため。（第2.5版への変更）</li> <li>・ 臨床研究協力者の追加に伴う記載整備のため。（第2.6版への変更）</li> </ul>	版番号	改定日	改定理由	遺伝子治療臨床研究審査委員会承認日	第2.4版	2015年2月13日	臨床研究協力者追加に伴う記載整備のため	2015年2月26日 (持ち回り審査)	第2.5版	2015年3月23日	臨床研究期間の延長及び臨床研究分担医師の削除に伴う記載整備のため	2015年4月13日 (持ち回り審査)	第2.6版	2015年5月25日	臨床研究協力者の追加に伴う記載整備のため	2015年6月3日 (持ち回り審査)
版番号	改定日	改定理由	遺伝子治療臨床研究審査委員会承認日														
第2.4版	2015年2月13日	臨床研究協力者追加に伴う記載整備のため	2015年2月26日 (持ち回り審査)														
第2.5版	2015年3月23日	臨床研究期間の延長及び臨床研究分担医師の削除に伴う記載整備のため	2015年4月13日 (持ち回り審査)														
第2.6版	2015年5月25日	臨床研究協力者の追加に伴う記載整備のため	2015年6月3日 (持ち回り審査)														

	審査委員会の長の職名	氏名
	神戸大学医学部附属病院 遺伝子治療臨床研究審査委員会・委員長 神戸大学大学院医学研究科 iPS細胞応用医学分野特命教授	青井 貴之 

研究の区分	遺伝子治療臨床研究	遺伝子標識臨床研究
研究の目的	<p>当該遺伝子治療臨床研究では、代替治療が困難な慢性動脈閉塞症（閉塞性動脈硬化症又はビュルガー病）患者を対象に、AMG0001 を虚血肢の筋肉内に局所投与し、安静時疼痛（Fontaine 分類 III 度）及び潰瘍（Fontaine 分類 IV 度）の治療効果及び安全性を探索的に検討することを目的とする。</p> <p>AMG0001 は、大阪大学により創成された血管新生促進作用を有する難治性の虚血性疾患治療薬である。大阪大学医学部附属病院において、AMG0001 を用いた末梢性血管疾患（慢性閉塞性動脈硬化症・ビュルガー病）を対象とした遺伝子治療臨床研究が 22 例で実施された。その結果、当該疾患に対する有効性が示唆され、安全性に関しても臨床問題となる副作用は認められなかった。その後の開発は、アンジェス MG 株式会社（本社：大阪府茨木市、以下「アンジェス社」）により実施されている。</p> <p>アンジェス社では、2008 年 3 月 27 日に「重症虚血肢（安静時疼痛、潰瘍）を有する閉塞性動脈硬化症・ビュルガー病」を効能及び効果として製造販売承認申請した。当該承認申請における有効性を示す主たる臨床試験として、「閉塞性動脈硬化症を対象としたプラセボ対照無作為化二重盲検比較試験」が実施され、安静時疼痛及び潰瘍症状の改善効果が認められた。 [REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED] 臨床試験のデータ不足ということでアンジェス社は 2010 年 9 月 17 日に当該製造販売承認申請を取下げた。</p> <p>以上の経緯から AMG0001 はいまだ薬事承認に至っていないが、これまでの臨床試験の結果からは、安静時疼痛及び潰瘍の改善効果が得られることは十分に期待できると考えられる。しかし現在、アンジェス社では、海外での追加第 I II 相臨床試験の準備中であり、国内で臨床試験を企業として実施する方針は当面ないという状況である。よって、今回、医師が主導する形で当該遺伝子治療臨床研究を実施し、AMG0001 の末梢性血管疾患に対する安静時疼痛及び潰瘍改善効果を再検討することで、今後の開発の参考となるデータを得ることを目指すこととなった。</p>	

対象疾患	当該遺伝子治療臨床研究では、薬物治療抵抗性で、外科的治療の適用が困難な慢性動脈閉塞症（閉塞性動脈硬化症又はビュルガー病）患者のうち、安静時疼痛（Fontaine分類III度）又は潰瘍（Fontaine分類IV度）を有するCLI患者が対象となる。		
変更時期	実施計画書の変更時期及び当該変更に係る神戸大学医学部附属病院遺伝子治療臨床研究審査委員会の承認時期を以下に示す。		
	版番号	改定日	遺伝子治療臨床研究審査委員会承認日
	第2.4版	2015年2月13日	2015年2月26日 (持ち回り審査)
	第2.5版	2015年3月23日	2015年4月13日 (持ち回り審査)
	第2.6版	2015年5月25日	2015年6月3日 (持ち回り審査)
変更内容	実施計画書における事項	変	更 前 変 更 後
	1.臨床研究協力者追加 2.臨床研究期間の延長 3.臨床研究分担医師の削除	別紙「変更対比表」のとお り	別紙「変更対比表」のとお り
変更理由	1. 臨床研究協力者追加のため 2. 臨床研究期間の延長に伴う記載整備のため 3. 臨床研究分担医師退職のため		
今後の研究計画	大阪大学と同様、神戸大学、佐賀大学について、先進医療実施申請を行っている。残りの協力機関である5施設（新潟大学、愛媛大学、徳島大学、名古屋大学、川崎医科大学）についても、遺伝子治療臨床研究実施計画の申請及び先進医療実施申請を行い、残り5例の臨床研究を行う。		
これまでの研究結果及び研究結果の公表状況	1.これまでの研究結果 大阪大学にてビュルガー病の患者1例への投与と最終評価が完了し、現在は追跡調査を行っている。なお、重大な事態は発生していない。 2.公表状況 なし		

(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。

慢性動脈閉塞症（閉塞性動脈硬化症及びビュルガー病）を対象とした AMG0001 の筋肉内投与による遺伝子治療

「遺伝子治療臨床研究実施計画書」の変更対比表（Ver.2.3 から Ver.2.5 への改定 / 2015年3月23日）

版番号	改定日	改定理由
ver.2.4	13, February 2015	臨床研究協力者追加のため
ver.2.5	23, March 2015	臨床研究期間の延長に伴う記載整備のため

該当箇所	修正前	修正後	変更理由
1頁 2.2.1 臨床研究分担 医師	(略) 小西明英 神戸大学医学部附属病院 循環器内科レジデント 患者の選定、患者への説明及び同意の取 得、臨床観察、効果判定 (略)	— (削除)	臨床研究分担医師退職のため (Ver.2.4 から Ver.2.5 への 改定)
1～2頁 2.2.2 臨床研究協力 者	—	平井 みどり 神戸大学医学部附属病院 薬剤部長 試験物の管理	臨床研究協力者追加のため (Ver.2.3 から Ver.2.4 への改 定)
49頁 11.8.2 デザインの設 定根拠	当該遺伝子治療臨床研究の対象である慢性動脈閉 塞症（閉塞性動脈硬化症又はビュルガー病）のうち、 Fontaine III度（安静時疼痛）又はIV度（潰瘍）を呈 する薬物治療抵抗性で、外科的治療の適用が困難な 患者は、限られている。したがって、当該遺伝子治	当該遺伝子治療臨床研究の対象である慢性動脈閉 塞症（閉塞性動脈硬化症又はビュルガー病）のうち、 Fontaine III度（安静時疼痛）又はIV度（潰瘍）を呈 する薬物治療抵抗性で、外科的治療の適用が困難な 患者は、限られている。したがって、当該遺伝子治	臨床研究期間の延長に伴う 記載整備のため（Ver.2.4 か ら Ver.2.5 への改定）

該当箇所	修正前	修正後	変更理由
49頁 11.8.2 デザインの設定根拠(続き)	療臨床研究の目標としている被験者登録期間である1年間に、目標登録症例数である6例を集積するためには単施設試験での症例集積の実行可能性が極めて低いことから、多施設共同臨床研究とした。(略)	療臨床研究の目標としている被験者登録期間である2年間に、目標登録症例数である6例を集積するためには単施設試験での症例集積の実行可能性が極めて低いことから、多施設共同臨床研究とした。(略)	
49～50頁 11.8.3 目標登録被験者数・被験者登録期間・研究実施期間	(略) (2) 被験者登録期間: 1年 当該遺伝子治療臨床研究実施計画が遺伝子治療臨床研究審査委員会に承認され、厚生労働大臣の実施の了承を得た後、病院長の実施許可が通知される。その後、先進医療B申請を行い、当該申請が承認された日を研究開始日とし、それから1年間に、被験者登録を受理する。 (3) 研究実施期間: 1年 当該遺伝子治療臨床研究実施計画が遺伝子治療臨床研究審査委員会に承認され、厚生労働大臣の実施の了承を得た後、病院長の実施許可が通知される。その後、先進医療B申請を行い、当該申請が承認された日を研究開始日とし、それから2年間に最終被験者の研究参加を終了する。	(略) (2) 被験者登録期間: 2年 当該遺伝子治療臨床研究実施計画が遺伝子治療臨床研究審査委員会に承認され、厚生労働大臣の実施の了承を得た後、病院長の実施許可が通知される。その後、先進医療B申請を行い、当該申請が承認された日を研究開始日とし、それから2年間に、被験者登録を受理する。 (3) 研究実施期間: 2年 当該遺伝子治療臨床研究実施計画が遺伝子治療臨床研究審査委員会に承認され、厚生労働大臣の実施の了承を得た後、病院長の実施許可が通知される。その後、先進医療B申請を行い、当該申請が承認された日を研究開始日とし、それから2年以内に最終被験者の研究参加を終了する。	臨床研究期間の延長に伴う記載整備のため (Ver.2.4 から Ver.2.5 への改定)
50頁 11.8.4 目標登録被験者数の集積の可能性	アンジェス社が、国内で実施したAMG0001-JN-101試験 (対象: ASO) 及びAMG0001-JN-102試験 (対象: TAO) の症例集積頻度を分析した。その結果、当該遺伝子治療臨床研究への適格基準を満たし、同意取	アンジェス社が、国内で実施したAMG0001-JN-101試験 (対象: ASO) 及びAMG0001-JN-102試験 (対象: TAO) の症例集積頻度を分析した。その結果、当該遺伝子治療臨床研究への適格基準を満たし、同意取	臨床研究期間の延長に伴う記載整備のため (Ver.2.4 から Ver.2.5 への改定)

該当箇所	修正前	修正後	変更理由
50 頁 11.8.4 目標登録被験者数の集積の可能性(続き)	得が可能な被験者を想定したところ、1年間に6例を集積するために必要な施設数を8施設と算定した。 したがって、当該遺伝子治療臨床研究では、目標登録被験者6例を被験者登録期間である1年間に集積する8施設での多施設共同臨床研究を設定していることから、目標登録被験者数の集積は可能と考える。	得が可能な被験者を想定したところ、2年間に6例を集積するために必要な施設数を8施設と算定した。 したがって、当該遺伝子治療臨床研究では、目標登録被験者6例を被験者登録期間である2年間に集積する8施設での多施設共同臨床研究を設定していることから、目標登録被験者数の集積は可能と考える。	
77 頁 11.16.1.1 目標登録被験者数の設定の背景	(略) 被験者登録期間を1年間に設定し、この1年間に集積可能な症例数を検討した。 (略)	(略) 被験者登録期間を2年間に設定し、この2年間に集積可能な症例数を検討した。 (略)	臨床研究期間の延長に伴う記載整備のため (Ver2.4 から Ver.2.5 への改定)
78 頁 11.16.1.4 目標登録被験者数の設定根拠	当該遺伝子治療臨床研究の対象は、Fontaine III度又はIV度(潰瘍)の慢性動脈閉塞症(閉塞性動脈硬化症及びびびュルガー病)患者であることから、11.16.1.2で推計した当該遺伝子治療臨床研究における8施設での閉塞性動脈硬化症患者の症例集積頻度(約3.2例/年)、及び11.16.1.3で推計した当該遺伝子治療臨床研究における8施設でのびュルガー病患者の症例集積頻度(約6.4例/年)が、8施設で1年間に当該遺伝子治療臨床研究で集積可能な症例数であると推計した。 (略)	当該遺伝子治療臨床研究の対象は、Fontaine III度又はIV度(潰瘍)の慢性動脈閉塞症(閉塞性動脈硬化症及びびびュルガー病)患者であることから、11.16.1.2で推計した当該遺伝子治療臨床研究における8施設での閉塞性動脈硬化症患者の症例集積頻度(約3.2例/年)、及び11.16.1.3で推計した当該遺伝子治療臨床研究における8施設でのびュルガー病患者の症例集積頻度(約6.4例/年)が、8施設で2年間に当該遺伝子治療臨床研究で集積可能な症例数であると推計した。 (略)	臨床研究期間の延長に伴う記載整備のため (Ver2.4 から Ver.2.5 への改定)

以上

別紙様式第2

遺伝子治療臨床研究実施計画変更報告書

平成 27 年 6 月 15 日

厚生労働大臣 殿  
(文部科学大臣)

実施施設	所在地	佐賀市鍋島五丁目1番1号 (郵便番号：849-8501)
	名称	佐賀大学医学部附属病院 (電話番号：0952-31-6511)
	代表者 役職名・氏名	佐賀大学医学部附属病院 (職印) 病院長 森田 茂樹



下記の遺伝子治療臨床研究について、別添のとおり実施計画を変更したことを報告します。

記

遺伝子治療臨床研究の課題名	統括責任者の所属・職・氏名
慢性動脈閉塞症（閉塞性動脈硬化症及びピュルガー病）を対象とした AMG0001 の筋肉内投与による遺伝子治療	佐賀大学医学部附属病院 循環器内科 教授 野出 孝一

## 別紙様式第2の別添

## 遺伝子治療臨床研究実施計画変更報告概要書

(受付番号)	(初回申請年月日)
	平成27年2月26日

研究の名称	慢性動脈閉塞症（閉塞性動脈硬化症及びビュルガー病）を対象とした AMG0001 の筋肉内投与による遺伝子治療
研究実施期間	先進医療Bの承認取得日から2年間

総括責任者	所属部局の所在地	佐賀市鍋島五丁目1番1号（郵便番号：849-8501）	
	所属機関・部局・職	佐賀大学医学部附属病院 循環器内科 教授	
	氏名	野出 孝一 	(印)
実施の場所	所在地	佐賀市鍋島五丁目1番1号（郵便番号：849-8501）	
	名称	佐賀大学医学部附属病院	
	連絡先	佐賀大学医学部附属病院 循環器内科 佐賀市鍋島五丁目1番1号（郵便番号 849-8501） 電話番号 0952-31-6511	
総括責任者以外の研究者	氏名	所属機関・部局・職	役割
	尾山 純一	佐賀大学医学部先端心臓病学講座 教授	患者の選定、患者への説明及び 同意の取得、臨床観察、効果判定
	挽地 裕	佐賀大学医学部附属病院 循環器内科 准教授	患者の選定、患者への説明及び 同意の取得、臨床観察、効果判定
	下村 光洋	佐賀大学医学部附属病院 循環器内科 助教	患者の選定、患者への説明及び 同意の取得、臨床観察、効果判定
	樋渡 敦	佐賀大学医学部附属病院 循環器内科 助教	患者の選定、患者への説明及び 同意の取得、臨床観察、効果判定
	高木 寛子	佐賀大学医学部附属病院循環器内科 事務補佐員	患者の選定、患者への説明及び同意の 取得、臨床観察、効果判定の補助業務
	薦田 洋	佐賀大学医学部循環器内科 博士研究員	試験物の管理

総括責任者以外の研究者	南野 徹	新潟大学医歯学総合病院・ 循環器内科・教授	多施設共同臨床研究における 協力実施医療機関の総括
	古森 公浩	名古屋大学医学部附属病院・ 血管外科・教授	多施設共同臨床研究における 協力実施医療機関の総括
	樂木 宏実	大阪大学医学部附属病院・ 老年・高血圧内科 教授	多施設共同臨床研究における全体の総括
	平田 健一	神戸大学医学部附属病院・ 循環器内科・教授	多施設共同臨床研究における 協力実施医療機関の総括
	種本 和雄	川崎医科大学附属病院・ 心臓血管外科・教授	多施設共同臨床研究における 協力実施医療機関の総括
	佐田 政隆	徳島大学病院・ 循環器内科・教授	多施設共同臨床研究における 協力実施医療機関の総括
	檜垣 實男	愛媛大学医学部附属病院・ 腎臓・高血圧内科・教授	多施設共同臨床研究における 協力実施医療機関の総括
外部協力者	山田 英	アンジェス MG 株式会社・ 代表取締役社長	AMG0001 の提供、品質試験の実施、 AMG0001 の品質、非臨床、 臨床データなどの情報提供

審査委員会の開催状況及び実施計画の変更を 適当と認める理由	平成 27 年 3 月 27 日厚生労働省発科 0327 第 5 号により厚生労働大臣から実施して差し支えない旨通知されてから（実施計画書版番号: 2.3 版）、本変更報告に至るまで（実施計画書版番号: 2.6 版）、下表に示す実施計画書の変更が行われた。		
	版番号	改定日	改定理由
	第 2.4 版	2015 年 2 月 23 日	臨床研究協力者追加に伴う記載整備のため
	第 2.5 版	2015 年 4 月 1 日	事務補佐員の所属変更及び臨床研究期間の延長に伴う記載整備のため
第 2.6 版	2015 年 4 月 22 日	臨床研究分担医師の変更に伴う記載整備のため	
			遺伝子治療臨床研究審査委員会承認日
			2015 年 2 月 23 日 (院長報告)
			2015 年 5 月 15 日 (書面会議)
			2015 年 5 月 26 日 (遺伝子治療臨床研究審査委員会委員長決裁)



研究の区分	遺伝子治療臨床研究	遺伝子標識臨床研究
研究の目的	<p>当該遺伝子治療臨床研究では、代替治療が困難な慢性動脈閉塞症（閉塞性動脈硬化症又はビュルガー病）患者を対象に、AMG0001 を虚血肢の筋肉内に局所投与し、安静時疼痛（Fontaine 分類 III 度）及び潰瘍（Fontaine 分類 IV 度）の治療効果及び安全性を探索的に検討することを目的とする。</p> <p>AMG0001 は、大阪大学により創成された血管新生促進作用を有する難治性の虚血性疾患治療薬である。大阪大学医学部附属病院において、AMG0001 を用いた末梢性血管疾患（慢性閉塞性動脈硬化症・ビュルガー病）を対象とした遺伝子治療臨床研究が 22 例で実施された。その結果、当該疾患に対する有効性が示唆され、安全性に関しても臨床上問題となる副作用は認められなかった。その後の開発は、アンジェス MG 株式会社（本社：大阪府茨木市、以下「アンジェス社」）により実施されている。</p> <p>アンジェス社では、2008 年 3 月 27 日に「重症虚血肢（安静時疼痛、潰瘍）を有する閉塞性動脈硬化症・ビュルガー病」を効能及び効果として製造販売承認申請した。当該承認申請における有効性を示す主たる臨床試験として、「閉塞性動脈硬化症を対象としたプラセボ対照無作為化二重盲検比較試験」が実施され、安静時疼痛及び潰瘍症状の改善効果が認められた。 [REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED] 臨床試験のデータ不足ということでアンジェス社は 2010 年 9 月 17 日に当該製造販売承認申請を取下げた。</p> <p>以上の経緯から AMG0001 はいまだ薬事承認に至っていないが、これまでの臨床試験の結果からは、安静時疼痛及び潰瘍の改善効果が得られることは十分に期待できると考えられる。しかし現在、アンジェス社では、海外での追加第 III 相臨床試験の準備中であり、国内で臨床試験を企業として実施する方針は当面ないという状況である。よって、今回、医師が主導する形で当該遺伝子治療臨床研究を実施し、AMG0001 の末梢性血管疾患に対する安静時疼痛及び潰瘍改善効果を再検討することで、今後の開発の参考となるデータを得ることを目指すこととなった。</p>	
対象疾患	<p>当該遺伝子治療臨床研究では、薬物治療抵抗性で、外科的治療の適用が困難な慢性動脈閉塞症（閉塞性動脈硬化症又はビュルガー病）患者のうち、安静時疼痛（Fontaine分類III度）又は潰瘍（Fontaine分類IV度）を有するCLI患者が対象となる。</p>	

変更時期	実施計画書の変更時期及び当該変更に係る佐賀大学医学部附属病院遺伝子治療臨床研究審査委員会の承認時期を以下に示す。		
	版番号	改定日	遺伝子治療臨床研究審査委員会承認日
	第2.4版	2015年2月23日	2015年2月23日 (院長報告)
	第2.5版	2015年4月1日	2015年5月15日 (書面会議)
	第2.6版	2015年4月22日	2015年5月26日 (遺伝子治療臨床研究審査委員会委員長決裁)
変更内容	実施計画書における事項	変更前	変更後
変更理由	1.臨床研究協力者追加のため 2.事務補佐員の所属変更及び臨床研究期間の延長に伴う記載整備のため 3.臨床研究分担医師の変更に伴う記載整備のため		
今後の研究計画	大阪大学と同様、神戸大学、佐賀大学について、先進医療実施申請を行っている。残りの協力機関である5施設（新潟大学、愛媛大学、徳島大学、名古屋大学、川崎医科大学）についても、遺伝子治療臨床研究実施計画の申請及び先進医療実施申請を行い、残り5例の臨床研究を行う。		
これまでの研究結果及び研究結果の公表状況	1.これまでの研究結果 大阪大学にてビュルガー病の患者1例への投与と最終評価が完了し、現在は追跡調査を行っている。なお、重大な事態は発生していない。 2.公表状況 なし		

## (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。

慢性動脈閉塞症（閉塞性動脈硬化症及びビュルガー病）を対象とした AMG0001 の筋肉内投与による遺伝子治療

「遺伝子治療臨床研究実施計画書」の変更対比表（Ver.2.3 から Ver.2.6 への改定 / 2015年4月22日）

版番号	改定日	改定理由
ver.2.4	23, February 2015	臨床研究協力者追加のため
ver.2.5	1, April 2015	事務補佐員の所属変更及び臨床研究期間の延長に伴う記載整備のため
ver.2.6	22, April 2015	臨床研究分担医師の変更に伴う記載整備のため

該当箇所	修正前	修正後	変更理由	
1 頁	尾山 純一	尾山 純一	佐賀大学医学部先端心臓病学講座 教授	臨床研究分担医師の変更に 伴う記載整備のため (Ver.2.5 から Ver.2.6 への改定)
2.2.1 臨床研究分担 医師	下村 光洋 樋渡 敦	梶地 裕 下村 光洋 樋渡 敦	患者の選定、患者への説明及び同意の 取得、臨床観察、効果判定 佐賀大学医学部附属病院 循環器内科 助教 患者の選定、患者への説明及び同意の 取得、臨床観察、効果判定 佐賀大学医学部附属病院 循環器内科 助教	

該当箇所	修正前	修正後	変更理由
1 頁 2.2.1 臨床研究分担 医師 (続き)	—	患者の選定、患者への説明及び同意の取得、臨床観察、効果判定	
1 頁 2.2.2 臨床研究協力 者	—	高木 寛子 佐賀大学医学部附属病院循環器内科 事務補佐員 患者の選定、患者への説明及び同意の取得、臨床観察、効果判定の補助業務 薦田 洋 佐賀大学医学部循環器内科 博士研究員 試験物の管理	臨床研究協力者追加のため (Ver.2.3 から Ver.2.4 への改定) 及び事務補佐員の所属 変更に伴う記載整備のため (Ver.2.4 から Ver.2.5 への改定)
49 頁 11.8.2 デザインの設 定根拠	当該遺伝子治療臨床研究の対象である慢性動脈閉塞症 (閉塞性動脈硬化症又はビュルガー病) のうち、Fontaine III 度 (安静時疼痛) 又は IV 度 (潰瘍) を呈する薬物治療抵抗性で、外科的治療の適用が困難な患者は、限られている。したがって、当該遺伝子治療臨床研究の目標としている被験者登録期間である 1 年間に、目標登録症例数である 6 例を集積するためには単施設試験での症例集積の実行可能性が極めて低いことから、多施設共同臨床研究とした。 (略)	当該遺伝子治療臨床研究の対象である慢性動脈閉塞症 (閉塞性動脈硬化症又はビュルガー病) のうち、Fontaine III 度 (安静時疼痛) 又は IV 度 (潰瘍) を呈する薬物治療抵抗性で、外科的治療の適用が困難な患者は、限られている。したがって、当該遺伝子治療臨床研究の目標としている被験者登録期間である 2 年間に、目標登録症例数である 6 例を集積するためには単施設試験での症例集積の実行可能性が極めて低いことから、多施設共同臨床研究とした。 (略)	臨床研究期間の延長に伴う 記載整備のため (Ver.2.4 から Ver.2.5 への改定)
49～50 頁 11.8.3 目標登録被験 者数・被験者登録期	(略) (2) 被験者登録期間: 1 年 当該遺伝子治療臨床研究実施計画が遺伝子治療臨床	(略) (2) 被験者登録期間: 2 年 当該遺伝子治療臨床研究実施計画が遺伝子治療臨床	臨床研究期間の延長に伴う 記載整備のため (Ver.2.4 から Ver.2.5 への改定)

該当箇所	修正前	修正後	変更理由
<p>間・研究実施期間</p>	<p>研究審査委員会に承認され、厚生労働大臣の実施の了承を得た後、病院長の実施許可が通知される。その後、先進医療B申請を行い、当該申請が承認された日を研究開始日とし、それから1年間、被験者登録を受理する。</p> <p>(3) 研究実施期間: 1年</p> <p>当該遺伝子治療臨床研究実施計画が遺伝子治療臨床研究審査委員会に承認され、厚生労働大臣の実施の了承を得た後、病院長の実施許可が通知される。その後、先進医療B申請を行い、当該申請が承認された日を研究開始日とし、それから1年以内に最終被験者の研究参加を終了する。</p>	<p>研究審査委員会に承認され、厚生労働大臣の実施の了承を得た後、病院長の実施許可が通知される。その後、先進医療B申請を行い、当該申請が承認された日を研究開始日とし、それから2年間、被験者登録を受理する。</p> <p>(3) 研究実施期間: 2年</p> <p>当該遺伝子治療臨床研究実施計画が遺伝子治療臨床研究審査委員会に承認され、厚生労働大臣の実施の了承を得た後、病院長の実施許可が通知される。その後、先進医療B申請を行い、当該申請が承認された日を研究開始日とし、それから2年以内に最終被験者の研究参加を終了する。</p>	
<p>50 頁 11.8.4 目標登録被験者数の集積の可能性</p>	<p>アンジェス社が、国内で実施したAMG0001-JN-101試験 (対象: ASO) 及びAMG0001-JN-102試験 (対象: TAO) の症例集積頻度を分析した。その結果、当該遺伝子治療臨床研究への適格基準を満たし、同意取得が可能ない被験者を想定したところ、1年間に6例を集積するために必要な施設数を8施設と算定した。</p> <p>したがって、当該遺伝子治療臨床研究では、目標登録被験者6例を被験者登録期間である1年間に集積する8施設での多施設共同臨床研究を設定していることから、目標登録被験者数の集積は可能と考える。</p> <p>(略)</p>	<p>アンジェス社が、国内で実施したAMG0001-JN-101試験 (対象: ASO) 及びAMG0001-JN-102試験 (対象: TAO) の症例集積頻度を分析した。その結果、当該遺伝子治療臨床研究への適格基準を満たし、同意取得が可能ない被験者を想定したところ、2年間に6例を集積するために必要な施設数を8施設と算定した。</p> <p>したがって、当該遺伝子治療臨床研究では、目標登録被験者6例を被験者登録期間である2年間に集積する8施設での多施設共同臨床研究を設定していることから、目標登録被験者数の集積は可能と考える。</p> <p>(略)</p>	<p>臨床研究期間の延長に伴う記載整備のため (Ver2.4 から Ver.2.5 への改定)</p>
<p>77 頁 11.16.1.1 目標登録被</p>	<p>被験者登録期間を1年間に設定し、この1年間に集</p>	<p>被験者登録期間を2年間に設定し、この2年間に集</p>	<p>臨床研究期間の延長に伴う記載整備のため (Ver2.4 から</p>

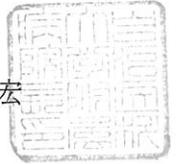
該当箇所	修正前	修正後	変更理由
<p>験者数の設定の背景</p>	<p>積可能な症例数を検討した。 (略)</p>	<p>積可能な症例数を検討した。 (略)</p>	<p>Ver.2.5 への改定)</p>
<p>78 頁 11.16.1.4 目標登録被験者数の設定根拠</p>	<p>当該遺伝子治療臨床研究の対象は、Fontaine III度又はIV度（潰瘍）の慢性動脈閉塞症（閉塞性動脈硬化症及びびュルガー病）患者であることから、11.16.1.2で推計した当該遺伝子治療臨床研究における8施設での閉塞性動脈硬化症患者の症例集積頻度（約3.2例/年）、及び11.16.1.3で推計した当該遺伝子治療臨床研究における8施設でのビュルガー病患者の症例集積頻度（約3.2例/年）を加えた症例数（約6.4例/年）が、8施設で1年間に当該遺伝子治療臨床研究で集積可能な症例数であると推計した。 (略)</p>	<p>当該遺伝子治療臨床研究の対象は、Fontaine III度又はIV度（潰瘍）の慢性動脈閉塞症（閉塞性動脈硬化症及びびュルガー病）患者であることから、11.16.1.2で推計した当該遺伝子治療臨床研究における8施設での閉塞性動脈硬化症患者の症例集積頻度（約3.2例/年）、及び11.16.1.3で推計した当該遺伝子治療臨床研究における8施設でのビュルガー病患者の症例集積頻度（約3.2例/年）を加えた症例数（約6.4例/年）が、8施設で2年間に当該遺伝子治療臨床研究で集積可能な症例数であると推計した。 (略)</p>	<p>臨床研究期間の延長に伴う記載整備のため（Ver.2.4 から Ver.2.5 への改定）</p>

以上

自医大学研第 57 号  
平成 27 年 6 月 29 日

厚生労働大臣 塩崎 恭久 殿

自治医科大学附属病院  
病院長 佐田 尚宏



下記の遺伝子治療臨床研究について、遺伝子治療臨床研究重大事態等報告書等を提出いたします。

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	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) 村松 慎一 (印)

提出書類

- 1 遺伝子治療臨床研究重大事態等報告書 (別紙 1)
- 2 臨床研究「パーキンソン病遺伝子治療」参加のしおり (別紙 2)
- 3 臨床研究「AADC 欠損症に対する遺伝子治療」参加のしおり (別紙 3)

平成 27 年 6 月 29 日

厚生労働大臣 殿  
(文部科学大臣)

実 施 設	所 在 地	(郵便番号) 329-0498 栃木県下野市薬師寺3311-1
	名 称	自治医科大学附属病院 (電話番号) 0285-44-2111 (FAX番号) 0285-40-8303
	代 表 者 役職名・氏名	自治医科大学附属病院長 佐 田 尚 宏 (職印)

下記の遺伝子治療臨床研究について、重大な事態等が生じたので別添のとおり報告します。

## 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	自治医科大学医学部 教授 (特命教授) 内科学講座 神経内科学部門 村 松 慎 一

(受付番号)

平成26年7月23日

研 究 の 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第I/II相臨床研究
研 究 実 施 期 間	最終登録症例にベクターを投与した時点から9か月後まで

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 教授 (特命教授) 内科学講座 神経内科学部門	
	氏 名	村 松 慎 一	
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 病院長 佐田尚宏	
	連絡先	栃木県下野市薬師寺 3311-1 (電話番号 0285-44-2111)	
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・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・教授	副責任医師, 脳内へのベクター注入の管理・助言
	中嶋剛	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施
	安藤喜仁	自治医科大学・神経内科学・助教	患者評価・ケア統括
	小野さやか	自治医科大学・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・神経内科学・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	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	
外部協力者 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	ベクターに関する技術支援	

審査委員会の意見	<p>本臨床研究により、平成27年4月20日、定位脳手術下に被殻へのAAV-hAADC-2投与を受けた60歳男性が、6月2日22時頃、自宅の浴槽で心肺停止している状態で発見された。この重大事態報告を受け、平成27年6月22日に自治医科大学遺伝子治療臨床研究審査委員会を開催した。本臨床研究の総括責任者の村松慎一教授から、同遺伝子治療及び治療後経過、ならびに病理解剖所見について説明を受けた。</p> <p>なお、本重大事態に関しては、平成27年6月18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安全・効果評価・適応判定部会に報告され、審議が行われ本遺伝子治療と突然死との間には因果関係は認められず、本遺伝子治療を継続することに問題はないと結論された。</p> <p>本委員会は、術中・術後経過は良好であり、病理解剖所見において、頭蓋内を含め、死にいたらしめる明らかな器質的病変が認められなかったこと、さらに前述の安全・効果評価・適応判定部会の審議結果も踏まえて検討を行った結果、本遺伝子治療と突然死の間には因果関係は認められず、本遺伝子治療を継続するとの結論に至った。</p>	
	審査委員会の長の職名	氏名
	自治医科大学附属病院 遺伝子治療臨床研究審査委員会委員長 自治医科大学地域医療学センターセンター長	梶井 英治 (印)

研究の区分	○遺伝子治療臨床研究      遺伝子標識臨床研究
研究の概要	<p>本臨床研究は、進行したパーキンソン病患者の被殻に、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により予防する。本研究は患者間用量比較オープン試験であり、臨床治験の第I/II相に相当する。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。副次的評価項目は、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の発現量も副次的評価項目とし、FMT-PETによって判定する。被殻のより広範な領域への遺伝子導入を目標として3倍量の第2群を設定する。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。</p> <p>患者の被殻に、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200μL(第1群)または600μL(第2群)とし、被殻内の4ヶ所に分けて注入する。具体的には片側の被殻あたり2ヶ所、両側で計4ヶ所に各々50μL(第1群)または150μL(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<math>3 \times 10^{11}</math> vgとし、第2群では<math>9 \times 10^{11}</math> vgを注入する。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。</p>
対象疾患	パーキンソン病

重大事態等の発生時期	平成27年6月2日
重大事態等の内容及びその原因	平成27年4月20日に定位脳手術により被殻にAAV-hAADC-2を投与した60歳男性が、6月2日22時頃、自宅の浴槽で心肺停止している状態で発見された。近医に救急搬送されたが既に死亡していることが確認された。同日15時に自治医科大学附属病院の外来受診時には、パーキンソン病の運動症状以外に病的症候は認められていない。術後経過は良好であり直接死因は不明である。
その後の対応状況	6月4日に家族より総括責任者に連絡があり病理解剖の承諾を得た。6月5日に自治医科大学において脳を含む全身の病理解剖を実施した。通常肉眼的検索の範囲では死因となる病変は認められなかった。不整脈など病理形態学的な変化を見出し得ない原因が推察される。

(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. この申請書は、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。

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  
第5版：平成26年10月10日 作成  
第6版：平成27年6月20日 作成  
第7版：平成27年7月15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. 途中でやめたくになったら.....	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、安全性と効果を確認する必要があります。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

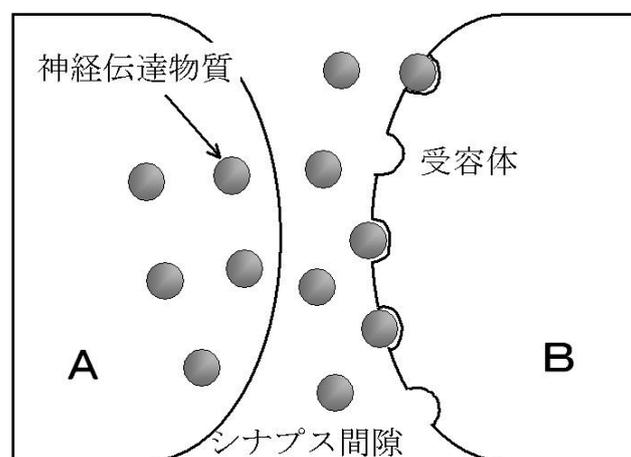
章を読み、説明をお聞きください。

### 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。

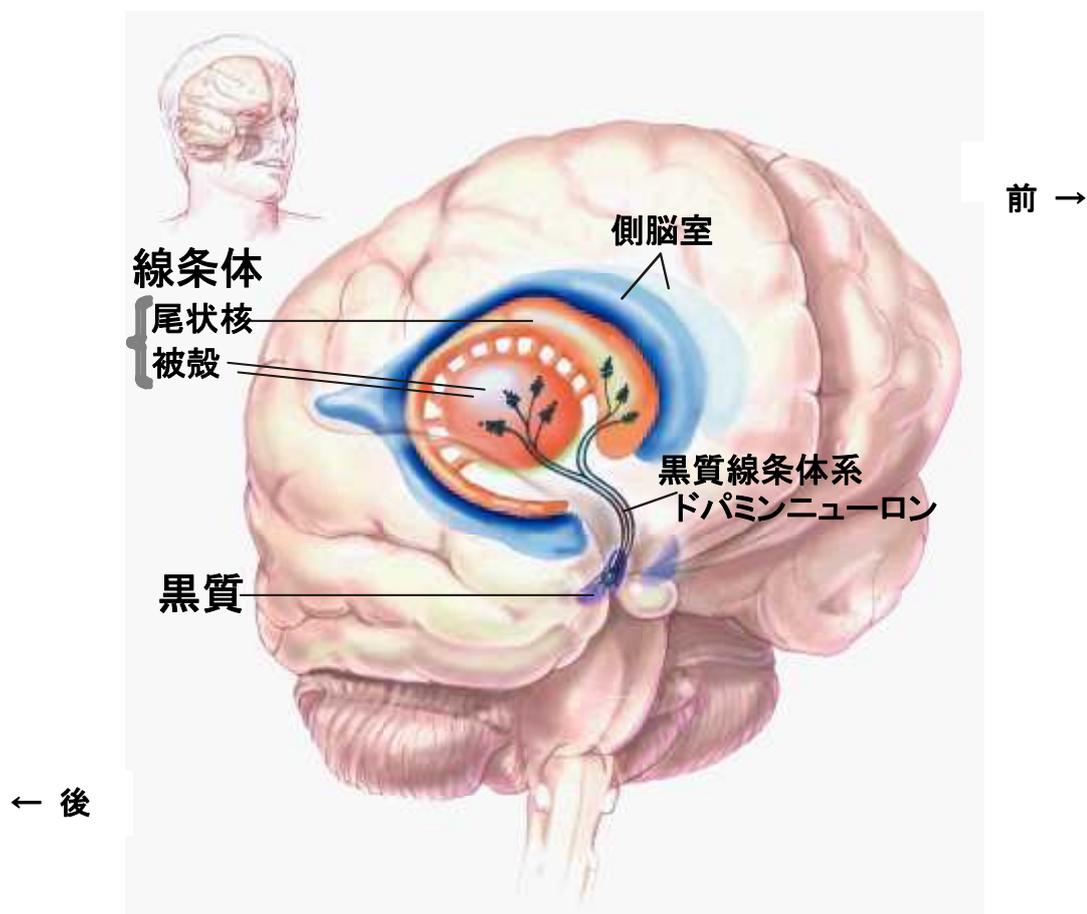


**図1 神経細胞間の情報の伝達**

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間隙かんげきと呼びます。

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**

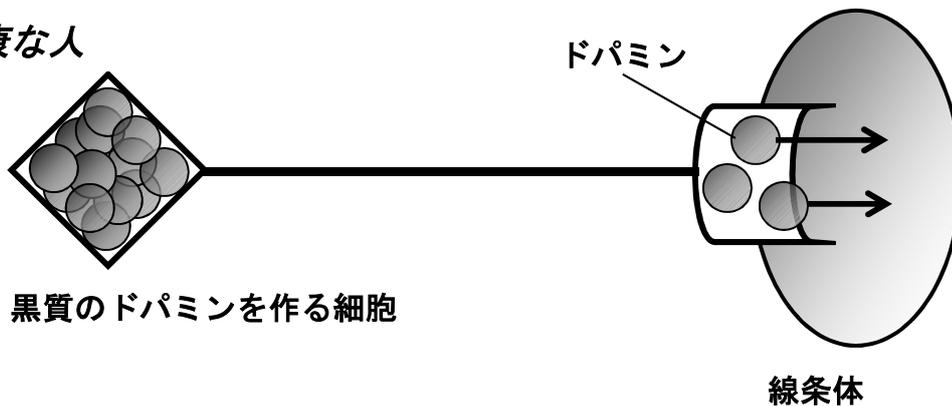
中脳に在る黒質の神経細胞からは突起が線条体に伸びています。この突起でドパミンが合成されて線条体に放出されることによって運動がなめらかに行われます。

#### 4. パーキンソン病の治療法と問題点

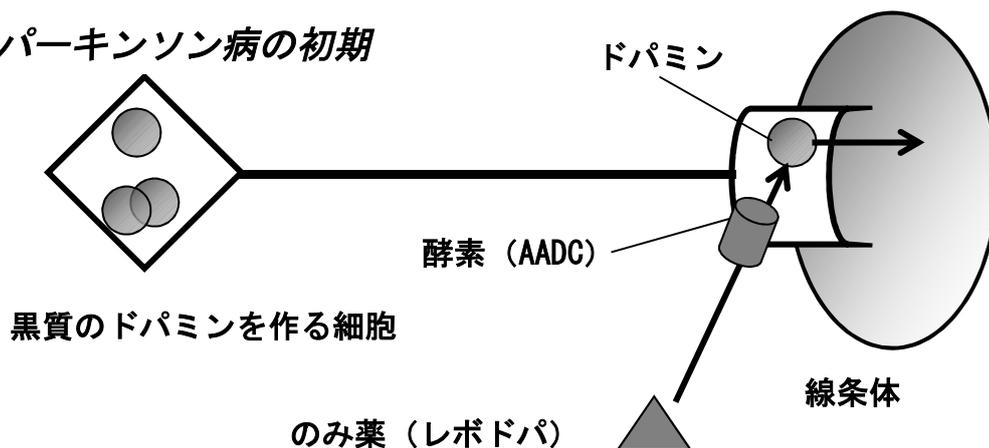
基本はお薬による治療です。しかし病気を根本的に治療する「原因療法」ではありません。不足したドパミンをお薬で補って症状を緩和する「補充療法」です。お薬の中で最も強力なのがレボドパです。ドパミンをのんでも脳に到達しないため、ドパミンの原料であるレボドパを使います。レボドパは線条体の中で芳香族 L-アミノ酸脱炭酸酵素 (AADC) の働きによってドパミンに変わります (図3A)。

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。

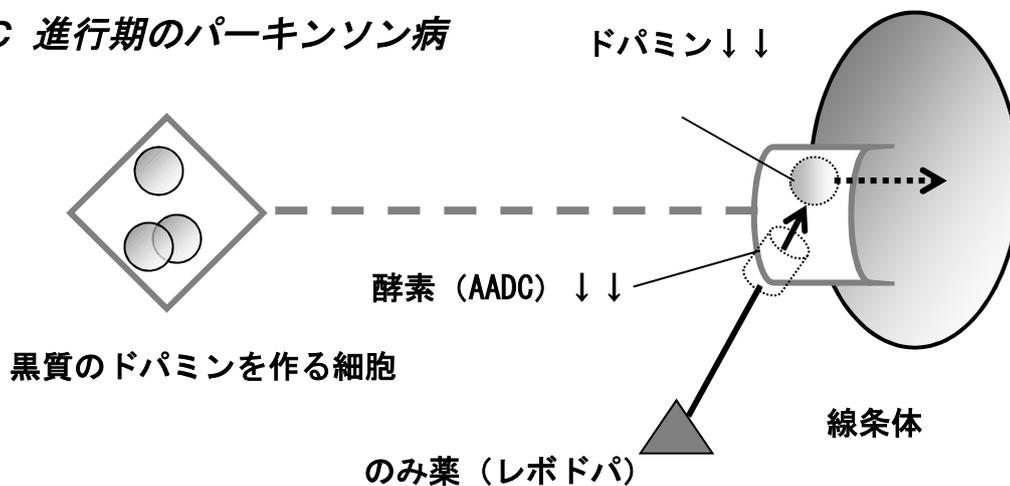
**A 健康な人**



**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

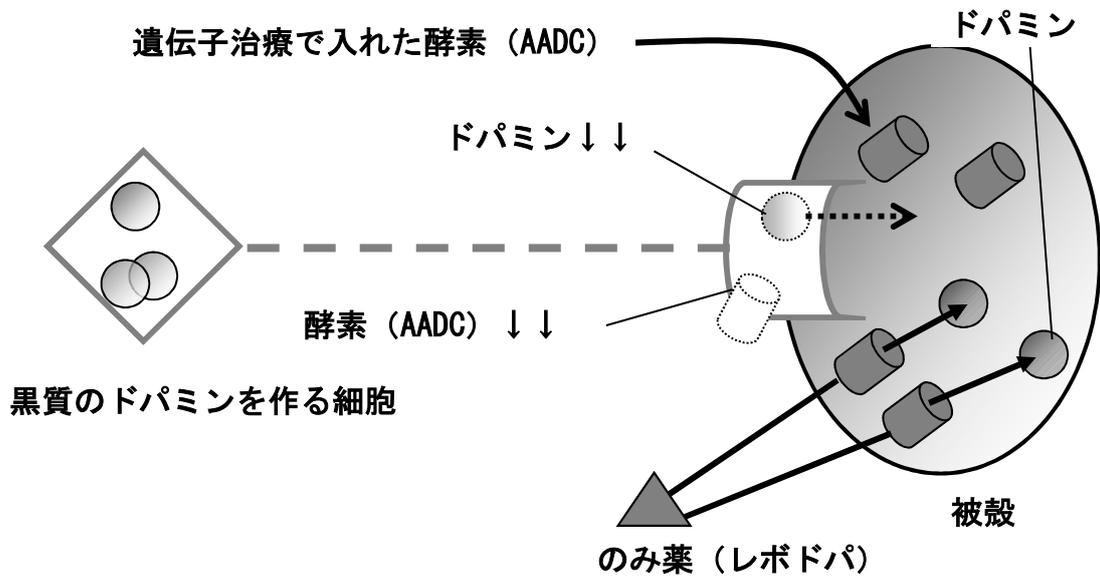
パーキンソン病の初期には黒質の細胞が作るドパミンが減るので、レボドパを服用して補うことが出来ます。進行期パーキンソン病では、レボドパをドパミンに変える AADC という酵素が極端に減りますので、レボドパを服用してもドパミンを補えなくなります。

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っ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っても、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。

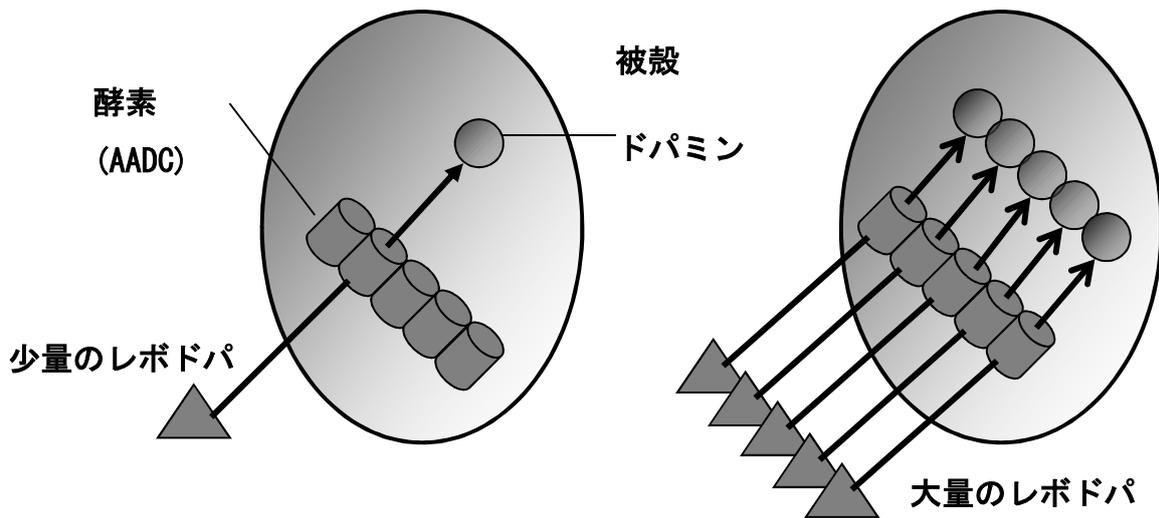
## 5. この臨床研究の概要について

『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。今回の臨床研究の主な目的は、この治療法の安全性の確認であり、どのような副作用が起こるのか、ということ調べます。次にパーキンソン病の症状がどの程度改善するか、ということ併せて調べます。



**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で発病します。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**

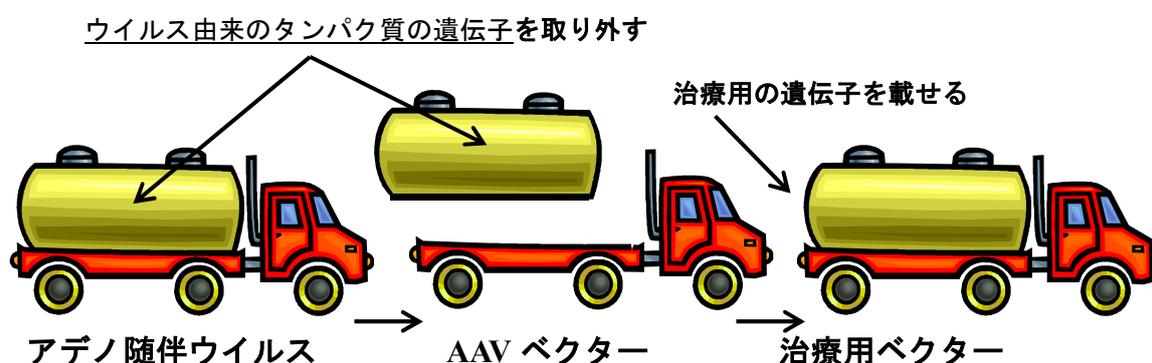
ドパミンを合成する酵素 (AADC) は十分量作られますが、実際に作られるドパミンの量は、服用するレボドパの量で調節できますので、副作用が防げます。

ドパミンが作られ過ぎると、自分の意思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により当院で行います。また、株式会社遺伝子治療研究所とタカラバイオ株式会社（以下、「タカラバイオ」という）との共同研究です。

## 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、多くの方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12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I/II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られません。

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, 他の臨床治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 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 DATスキャン		○											○						
頭部MRI		○			○		○						○						
頭部CT			○ (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。

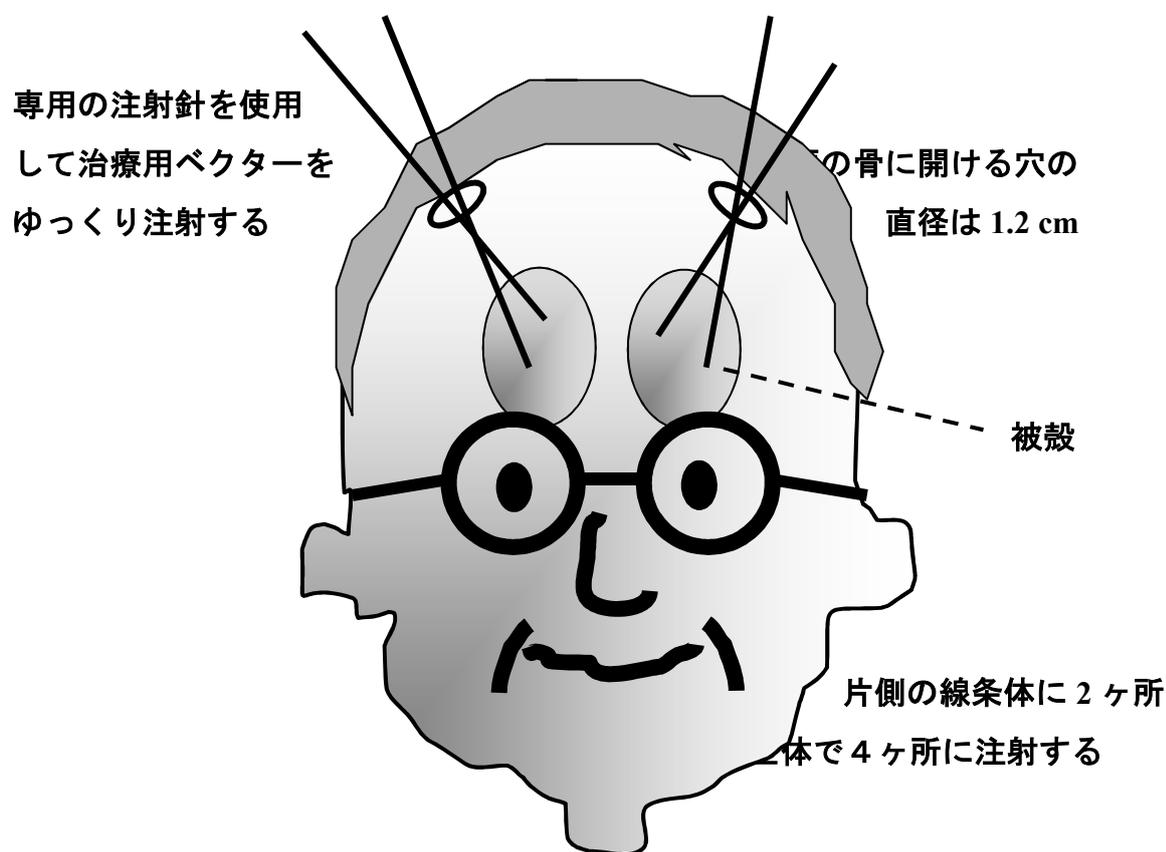
\*\* は遺伝子導入後の入院期間中に行います。

### 臨床研究のスケジュール（2年目～5年目）

	評価 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
	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 うつの評価				○				○				○				○
症状日誌				○				○				○				○
ビデオ撮影				○				○				○				○
血液検査 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 50 $\mu$ l (1 ml の 1/20 の量) か 150 $\mu$ 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 17 分か 50 分かかります。計 4 ヶ所に注射するのに 1 時間 7 分か 3 時間 20 分かかることとなります。手術全体にかかる時間は約 4 時間か約 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  $9 \times 10^{11}$  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なり過ぎ，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ため，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が、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しています。

### 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こ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せん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。

## 5. 今回の遺伝子治療を受けた1人目の患者さんが、治療後6週間の時点で、突然死

されました。病理解剖の結果も含め、死因となる病変は認められず、遺伝子治療との因果関係はないと判断しております。また、これらの経緯や病理所見について自治医科大学遺伝子治療臨床研究審査委員会にて審議が行われ、遺伝子治療と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 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。

## 1 6．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。

## 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。その代わりに、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。
- ・いつもと体調が違ふ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。研究責任者は、遺伝子治療研究所の役員です。また、研究副責任者はタカラバイオ社との共同研究経費を財源として設置された共同研究講座の客員教授です。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 免疫遺伝子細胞治療学	客員教授
渡辺 英寿	自治医科大学 脳神経外科	客員教授
中嶋 剛	自治医科大学 脳神経外科	助教
安藤 喜仁	自治医科大学 神経内科学部門	助教

小野 さやか	自治医科大学 神経内科学部門	助教
奈良 優子	自治医科大学 神経内科学部門	非常勤医員
水上 浩明	自治医科大学 遺伝子治療研究部	学内教授
卜部 匡司	自治医科大学 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 臨床研究支援センター 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 臨床研究支援センター 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。ついては自らの自由意思により、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願いますること              | <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。ついては自らの自由意思により、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願いますること              | <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。ついては自らの自由意思により、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ますこと              | <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

## 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 \_\_\_\_\_

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 \_\_\_\_\_

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 \_\_\_\_\_

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

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

自治医科大学用

## 目次

1. はじめに .....	1
2. 代諾者について.....	1
3. 臨床研究とは .....	1
4. AADC 欠損症とは .....	2
5. この臨床研究の概要について .....	4
6. AAV ベクターとは.....	5
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 .....	5
8. 臨床研究の具体的な方法 .....	6
A. 参加できる人, できない人 .....	6
B. 臨床研究のスケジュール .....	7
C. 線条体への治療用ベクターの注射 .....	11
D. 期待される効果.....	12
E. 予想される危険性および副作用 .....	12
9. 臨床研究への参加予定期間, 参加患者数.....	17
10. 臨床研究の参加をことわったら .....	18
11. 途中でやめたくなくなったら .....	18
12. 健康被害の治療とその医療費に関して.....	18
13. 新たな情報のお知らせについて .....	19
14. あなたの個人情報の保護について .....	20
15. 臨床研究の成績の使用と公表について.....	20
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 .....	21
17. 臨床研究に参加するために必要な費用について .....	22
18. 臨床研究に参加する間にお問い合わせすること .....	22
19. この臨床研究の結果から生じる知的財産権について .....	23
20. 緊急連絡先およびお問い合わせ先について .....	23
21. 遺伝子治療臨床研究の名称と実施組織体制 .....	24
22. その他 .....	25

## 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と、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、同意書にご署名お願いいたします。同意をいただく過程で、自治医科大学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、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。

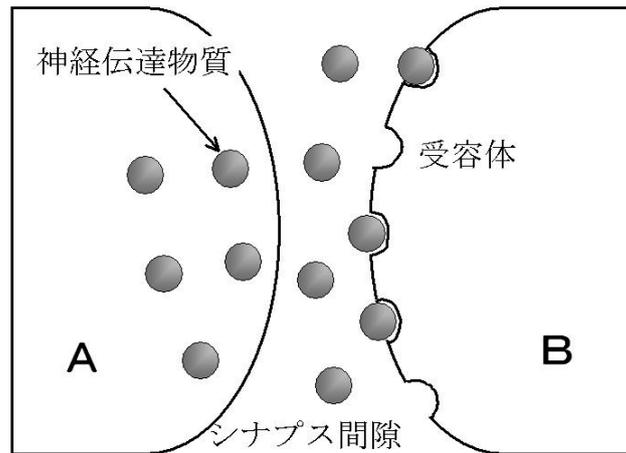
ただし、動物で安全であって効果があったからといって人でも同じように安全で効果があるとはいいきれません。したがって、多くの患者さんに応用する前に、少ない患者さんで治療を行ってみて、安全性と効果を確かめる必要があります。このように、臨床研究には文字どおり研究的な一面があることを十分ご理解の上、以下の文章を読み、説明をお聞きください。

#### 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(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、チロシンからドーパミンに、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。ドー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、ドーパミン作動薬、ドー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 の働きによってドー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。その結果ドー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。

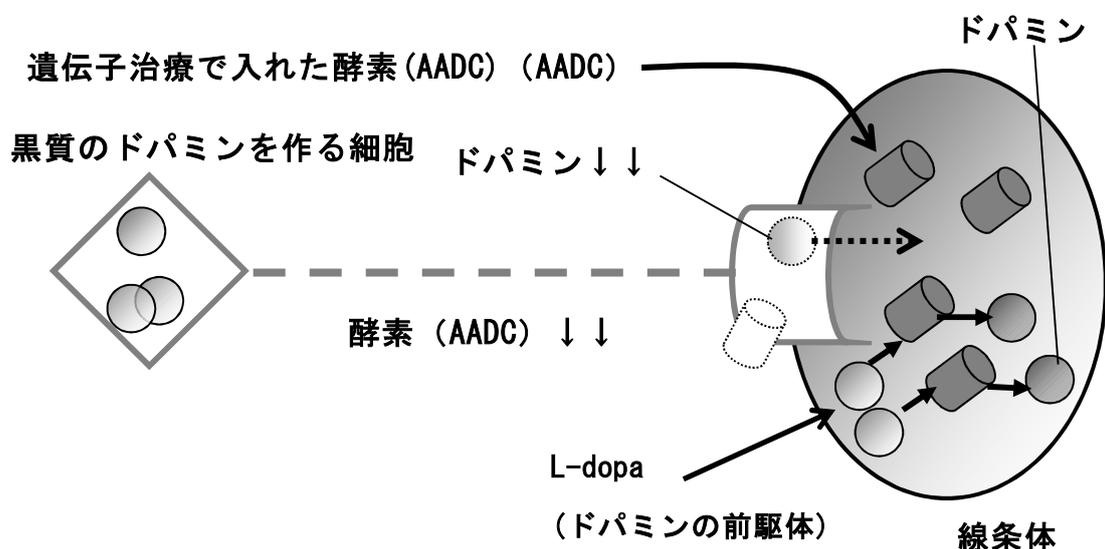


図2 この治療法の模式図

AADC 欠損症はドーパミンを合成する AADC がいないため、黒質の神経細胞から線条体へ来るドーパミンが減ることで発病します。ドー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、ドーパミンの前駆体である L-dopa からドー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、多くの方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、この胞性線維症（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。

## 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 乳児期に運動機能障害、ジストニア等の典型的症状で発症し、臥床状態にある、典型的 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。また他の神経変性疾患を示唆する所見を認めない患者さん。
- ② 治療実施時に4歳以上の方。
- ③ 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。
- ④ 研究に参加する前の少なくとも2ヶ月間、内服薬を変更していない方。
- ⑤ 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 立位・歩行可能な AADC 欠損症であっても軽症な方。
- ② 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 ヶ月以内に他の臨床治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が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。

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、尿、便を手術前、手術の後連続3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。

表1 臨床研究のスケジュール (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
	Day -14 ~-1	Day 0	個室管理(注3)			Day 7	Day 14 (注3)	Day 28	Day 42	Day 56	3M	4M	5M	6M	7M	8M	9M	10M	11M	12M
			Day 1	Day 3	Day 7															
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	○													○						
頭部 MRI	○					○		○						○						
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 評価の時に実施します。 注1. PCR に関しては Day 7 以降は 3 回連続陰性になるまで採取します。  
 注2. PCR 陽性の時は、Day 4 以降も個室で過ごします。 注3. 手術後は最低 2 週間、入院することになります。

表2 臨床研究のスケジュール (2年目～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3回連続陰性になるまで採取します。

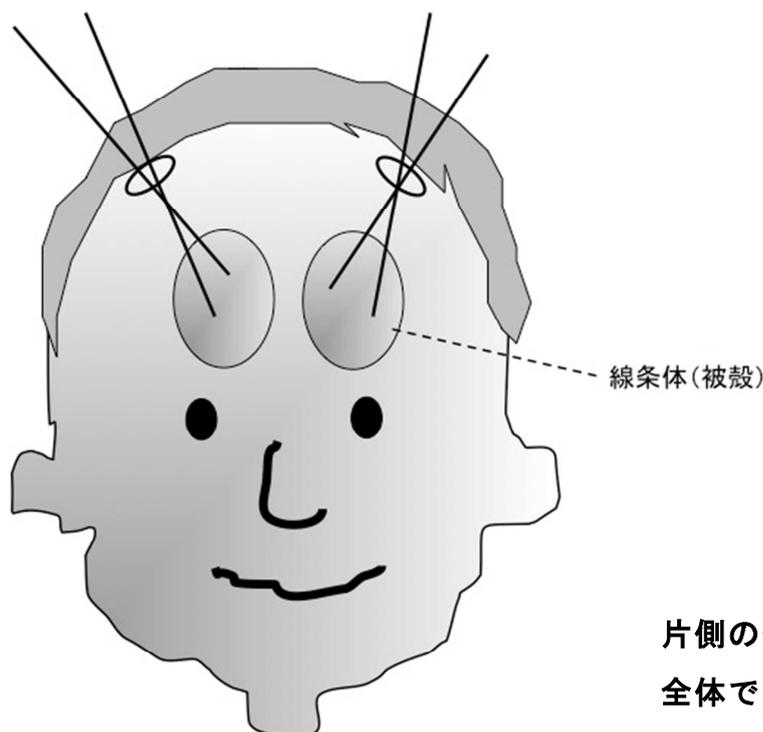
### C. 線条体への治療用ベクターの注射

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ヶ所、全体で4ヶ所に注射します（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



#### 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ヶ所に注射します。

治療用ベクターは、各場所に最大 50  $\mu$  l ずつ、4ヶ所に分けて合計 200  $\mu$  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  $\mu$  l の速さで注射しますので、1ヶ所につき17分かかります。計4ヶ所に注射するのに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、 $2.0 \times 10^{11}$  ベクター量を注入します。手術直後は、自治医大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. 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 は本来病気を起こしません。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していきます。

#### 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ます。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が不明です。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とおりますので、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

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) 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。

5) 同じベクターでの治療を受けた Parkinson 病患者 1 名が、治療後 6 週間の時点で、突然死されました。病理解剖の結果も含め、死因となる病変は認められず、遺伝子治療との因果関係はないと判断しております。また、これらの経緯や病理所見について自治医科大学遺伝子治療臨床研究審査委員会にて審議が行われ、遺伝子治療と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 ヶ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 4 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。

## 1 0．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。

## 1 1．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。

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、あなたのお子さん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お子さん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に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。

## 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。

## 17. 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ヶ月後から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。

## 18. 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。

## 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。

## 20. 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：0285-58-7366（小児科）

0285-58-7352（神経内科）

0285-58-7373（脳神経外科）

0285-58-7395（救急医学）

総括責任者（小児科）：山形 崇倫

分担研究者（小児科）：門田 行史

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：0285-44-2111）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 1. 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 タカラバイオ寄付講座	客員教授
小坂 仁	自治医科大学 小児科学	教授
渡辺 英寿	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	助教
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	准教授
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	講師
中村 幸恵	自治医科大学 小児科学	大学院生
小野 さやか	自治医科大学 神経内科学	助教
吉尾 卓	自治医科大学附属病院	部長

	臨床研究支援センター とちぎ臨床試験推進部	
山崎 昌司	自治医科大学附属病院 臨床研究支援センター とちぎ臨床試験推進部	副部長

#### 外部協力者

加藤 光広	山形大学医学部 小児科学	講師
野村 芳子	瀬川クリニック	副院長
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 細胞・遺伝子治療センター	センター長

## 22. 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。ついて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。ついて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ひすること          | <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。ついて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、「ADC 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