

自治医科大学附属病院の 遺伝子治療臨床研究実施計画について

- 遺伝子治療臨床研究実施計画に係る意見についてP 1
(パーキンソン病遺伝子治療臨床研究作業委員会)
- パーキンソン病遺伝子治療臨床研究作業委員会委員名簿P 7
- 遺伝子治療臨床研究実施計画申請書及び概要書（改訂後）P 9
- 遺伝子治療臨床研究実施計画（改訂後）P31
- 資料 2：Modified Hoehn & Yahr 重症度、UPDRS、MMSE、GDS ...P97
- 遺伝子治療臨床研究のための説明と同意P109
(資料 3 臨床研究「パーキンソン病遺伝子治療」参加のしおり<改訂後>)
- 資料 6：評価スケジュールP138

(参考資料)

- 我が国で実施されている遺伝子治療臨床研究の一覧P140
- 「遺伝子治療臨床研究に関する指針」に基づく審査の流れP141
- 遺伝子治療臨床研究に関する指針(平成 1 4 年文部科学省・厚生労働省告示第 1 号)P142

平成 18 年 9 月 29 日

自治医科大学附属病院から申請のあった遺伝
子治療臨床研究実施計画に係る意見について

パーキンソン病遺伝子治療
臨床研究作業委員会
委員長 笹月 健彦

自治医科大学附属病院から申請のあった下記の遺伝子治療臨床研究実施計画について、本作業委員会で検討を行い、その結果を別紙のとおりとりまとめたので報告いたします。

記

1. AADC 発現 AAV ベクター線条体内投与による進行期パーキンソン病遺伝子治療の臨床研究
申請者：自治医科大学附属病院 病院長 島田 和幸
(申請時：布施 勝生)
申請日：平成 18 年 1 月 25 日

1. 遺伝子治療臨床研究実施計画の概要

(1) 研究課題名： AADC 発現 AAV ベクター線条体内投与による進行期パーキンソン病遺伝子治療の臨床研究

(2) 申請年月日： 平成 18 年 1 月 25 日

(3) 実施施設： 自治医科大学附属病院

代表者： 病院長 島田 和幸 (申請時：布施 勝生)

(4) 総括責任者： 自治医科大学 医学部 神経内科学教室
教授 中野 今治

(5) 対象疾患： 進行期パーキンソン病

導入遺伝子： ヒト芳香族 L-アミノ酸脱炭酸酵素 (hAADC) 遺伝子

ベクターの種類： 非増殖性アデノ随伴ウイルス 2 型 (AAV2) ベクター

用法・用量： 3×10^{11} vector genome (vg) (第 1 群) 又は 9×10^{11} vg (第 2 群)
を線条体内に定位脳手術的に注入

研究実施期間： 厚生労働大臣の承認後、自治医科大学病院附属病院長による開始承認の日から、最終登録症例にベクターを投与した時点の 9 カ月後まで

(但し、各症例に対して、ベクター投与 5 年後までは有効性・安全性に関する一定の評価を行い、さらに同 10 年後までは安全性に関する追跡調査を行うものとする。)

目標症例数： 6 例 (各用量群 3 例)

(但し、副作用が発生した場合には、必要に応じてその用量群の症例数を増やし、安全性の評価を強化する。)

(6) 研究の概略：

本研究は、進行したパーキンソン病患者の線条体に、hAADC 遺伝子を組み込んだ非増殖性 AAV2 ベクターを定位脳手術的に注入し、その安全性を検証することを第 1 の目的とする。併せて、経口投与する L-ドーパ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効果についても評価する (第 I/II 相臨床研究)。

(7) その他 (外国での状況等)：

わが国においては、パーキンソン病を対象とした遺伝子治療及び AAV2 ベクターを含むアデノ随伴ウイルス 2 型ベクターを用いた遺伝子治療はこれまで実施されていない。

パーキンソン病を対象として、同一のベクターを用いる等、本臨床研究とほぼ共通の実施計画による第 I 相遺伝子治療臨床研究が米国カリフォルニア大学サンフランシスコ校 (UCSF) で平成 16 年から実施されている。この UCSF の臨床研究では低・中・高

の3用量群が設定されているが、本臨床研究では UCSF での中・高用量に相当する用量で検討を行う。平成 18 年 4 月の時点で、UCSF では低用量群の 3 名にベクターの投与が行われ、少なくとも投与後 6 カ月まで、投与部位での hAADC 発現が確認され、かつ患者日記による評価でも症状の改善がみられているとの報告がなされている。また、重篤な副作用は今のところみられていないとのことである。

野生型 AAV2 の病原性は知られていない。また、上記 UCSF での臨床研究も含めた非増殖性 AAV2 ベクターを用いた外国の遺伝子治療臨床研究において、AAV2 ベクターによる重篤な副作用は報告されていない。

2. パーキンソン病遺伝子治療臨床研究作業委員会における審議概要

1) 第 1 回審議

① 開催日時： 平成 18 年 3 月 22 日(月) 15:00～17:00

② 議事概要：

平成 18 年 1 月 25 日付けで自治医科大学附属病院から申請のあった遺伝子治療臨床研究実施計画（対象疾患：進行期パーキンソン病）について第 1 回の審議を行った。

まず、研究実施計画について同病院の総括責任者らから説明を受けた後、説明及び提出資料を基に、委員間で実施計画の妥当性等についての審議を行った。

各委員の意見については、事務局で整理の上、本作業委員会の意見として申請者に検討を依頼することとし、その結果を基に再度審議することとした。

（本作業委員会の意見）

- 1) 本ベクターの有効性及び安全性に関して、UCSF 又は米国 Avigen 社で実施されたサルでの研究成績について、論文等資料を申請資料として提出すること。
- 2) AAV2 ベクター全般の臨床的安全性に関して、海外で実施された同ベクターを用いた遺伝子治療臨床研究の公表成績に基づき、各臨床研究における投与量・投与経路・投与部位や安全性評価／観察期間等のプロトコルの違いにも留意しながら、詳細かつ具体的に説明すること。
- 3) 本臨床研究は、安全性を主要評価項目、有効性を副次的評価項目とするオープン試験として実施すること。それに伴い、各群の例数及び第 3 群の用量を適切に見直すこと。また、副作用発現時に各群の症例数を増やす必要性についても検討すること。
- 4) 本臨床研究の有効性及び安全性の判定に関して、第三者が入る判定グループを組織して判定の客観性を確保すること。さらに、次の増量群に移行するタイ

ミング及び移行を妥当とする判定基準について、実施計画書中で明確に規定すること。

- 5) 患者への説明及び同意取得については、客観性を確保するために第三者に依頼すること。
- 6) AAV ベクターが生殖細胞等の標的以外の非特異的な臓器に導入されて長期的な影響が起きるリスクを考慮し、本臨床研究では生殖年齢が過ぎた者を対象とすること。
- 7) 本臨床研究の実施により副作用が生じた際の補償に関して、6 ヶ月という補償期間の設定が適切であるかさらなる検討を図ること。

2) 第2回審議

- ① 開催日時： 平成 18 年 8 月 4 日(金) 15:00～17:00

- ② 議事概要：

前回の審議における本作業委員会の意見に対し、自治医科大学附属病院から回答書及び追加資料が提出されたことを受けて、再度審議を行った。

まず、回答書及び追加資料について同病院の総括責任者らより説明を受けた後、委員間で実施計画の妥当性等について審議を行った。

その結果、本実施計画を概ね了承することとしたが、同意説明文書中の記載や米国で実施中の類似の遺伝子治療臨床研究に関する情報等、各委員から指摘のあった点については、申請者と事務局との間で整備の上、委員長が確認した後に、次回以降の科学技術部会に報告することとした。

(なお、これらの指摘に対する回答については、平成 18 年 9 月 29 日に委員長了承。)

(各委員からの主な指摘の内容)

- 1) UCSF で実施中の hAADC 発現 AAV2 ベクターを用いたパーキンソン病に対する遺伝子治療臨床研究に関して
 - ① 使用するベクターの品質も含めて、本臨床研究の実施計画との異同を、可能な限り詳細に明らかにすること。
 - ② UCSF での遺伝子治療における有効性及び安全性に関する情報の入手方法や入手予想頻度について、詳細に説明すること。さらに、UCSF での遺伝子治療において重篤な副作用が万一発生した場合に、その情報を申請者が迅速に入手可能かどうか、説明すること。
- 2) UPDRS の評価はベクター投与後 6 ヶ月まで実施することとされているが、最低 5 年後まで継続して実施するよう検討すること。

3. パーキンソン病遺伝子治療臨床研究作業委員会における審議を踏まえた第1回審議時からの実施計画及び患者への同意説明文書の主な変更内容

(実施計画)

- ・ 被験者の選択基準に関して、申請時には「患者あるいは配偶者が妊娠する可能性のある場合、コンドームを用いた避妊に同意すること」とされていた基準が、本作業委員会の意見を踏まえて、「女性の場合は閉経していること。男性の場合は子供をつくらぬことに同意すること（ただし、遺伝子治療前に精子を凍結保存し、その精子を使用して子供をつくる場合はこの規定に該当しない）」に改められた。
- ・ 各用量群の症例数に関して、申請時には各群3症例に固定されていたが、本作業委員会の意見を踏まえて、副作用が発生した場合には必要に応じてその用量群の症例数を増やすこととされた。
- ・ 用量群の設定に関して、申請時には第3群も設定されており、当該群では第2群までの有効性及び安全性の結果をみながら第1群より減量又は第2群より増量するとされていたが、本作業委員会の意見を踏まえて、第3群は削除された。
- ・ 有効性及び安全性の判定に関して、申請時には重篤で予測できない副作用が発生した場合にのみ自治医科大学附属病院遺伝子治療臨床研究審査委員会の意見を求めることとされていたが、本作業委員会の意見を踏まえて、第2群への移行の可否も含めた有効性及び安全性の判定の客観性を確保するために、学外のパーキンソン病専門医が委員として加わる安全・効果評価・適応判定部会が上記審査委員会の下に新たに設置され、そこで判定を行うこととされた。なお、登録時の被験者の適格性の判断も上記部会で併せて行うこととされた。
- ・ 有効性評価に関して、申請時にはパーキンソン病統一スケール（UPDRS）の評価をベクター投与後6ヵ月まで実施するとされていたが、本作業委員会での意見を踏まえて、ベクター投与後5年まで定期的に継続して実施することとされた。
- ・ 患者への説明及び同意取得に関して、申請時には臨床研究担当医師が説明及び同意取得を行うこととされていたが、本作業委員会の意見を踏まえて、本臨床研究と利害関係を有しない治験コーディネーター（同病院治験推進室の薬剤師又は看護師）が行うこととされた。

(患者への同意説明文書)

- ・ 本臨床研究の実施によって副作用が生じた際の補償期間に関して、本作業委員会の意見を踏まえて、理解しやすい記載に改められた。

- ・ 外国で過去に実施された又は現在実施中の AAV2 ベクターを用いる遺伝子治療臨床研究に関して、本作業委員会の意見を踏まえて、その成績も含めた詳細な情報が追記された。

4. パーキンソン病遺伝子治療臨床研究作業委員会の検討結果

自治医科大学附属病院からの遺伝子治療臨床研究実施計画（対象疾患：進行期パーキンソン病）に関して、パーキンソン病遺伝子治療臨床研究作業委員会は、主として科学的観点から以上のとおり論点整理を進めて、それらの結果を実施計画及び患者への同意説明文書に適切に反映させた。その上で、本作業委員会は本実施計画の内容が科学的に妥当であると判断した。

次回以降の科学技術部会に報告する。

厚生科学審議会科学技術部会 パーキンソン病遺伝子治療臨床研究作業委員会委員名簿

氏 名 所 属 ・ 役 職

かね こ しゅう いち

金子 周一 金沢大学医学部長

かね だ やす ふみ

金田 安史 大阪大学大学院医学系研究科教授

かん だ ただ ひと

神田 忠仁 国立感染症研究所
病原体ゲノム解析研究センター長

ささ づき たけ ひこ

○ 笹 月 健彦 国立国際医療センター総長

しま だ たかし

島田 隆 日本医科大学医学部教授

はま だ ひろ ふみ

濱田 洋文 札幌医科大学教授（教育研究機器センター）

はや かわ たか お

早川 堯夫 独立行政法人医薬品医療機器総合機構顧問

（パーキンソン病に関する専門家）

みず の よし くに

水野 美邦 順天堂大学医学部神経学講座教授

むら た み ほ

村田 美穂 国立精神・神経センター武蔵病院第二病棟部長

（平成18年4月1日現在）



別紙様式第 1

遺 伝 子 治 療 臨 床 研 究 実 施 計 画 申 請 書

平成 18 年 1 月 25 日

厚生労働大臣 川崎 二郎 殿

実 施 施 設	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	0285-44-2111 (電話番号) 0285-44-8169 (FAX 番号)
	代 表 者 役職名・氏名	自治医科大学附属病院 病院長 布施 勝生	



下記の遺伝子治療臨床研究について、別添の実施計画書に対する意見を求めます。

記

遺伝子治療臨床研究の課題名	総括責任者の所属・職・氏名
AADC 発現 AAV ベクター線条体内投与による進行期パーキンソン病遺伝子治療の臨床研究	自治医科大学医学部・神経内科・教授 中野 今治

別紙様式第 1 の別添

遺伝子治療臨床研究実施計画概要書（改訂後）

	平成 18 年 1 月 25 日 平成 18 年 9 月 15 日	(申請年月日) (改正年月日)
研究の名称	AADC 発現 AAV ベクター線条体内投与による進行期パーキンソン病遺伝子治療の臨床研究	
研究実施期間	平成 年 月 日（承認日）から 最終登録症例にベクターを投与した時点の 9 ヶ月後まで	

総括責任者	所属部局の所在地	栃木県下野市薬師寺 3311-1（郵便番号 329-0498）	
	所属機関・部局・職	自治医科大学医学部 神経内科・教授	
	氏 名	中 野 今 治 印	
実施の場所	所 在 地	栃木県下野市薬師寺 3311-1（郵便番号 329-0498）	
	名 称	自治医科大学附属病院	
	連 絡 先	栃木県下野市薬師寺 3311-1（電話番号 0285-58-7352）	
総括責任者以外の研究者	氏 名	所属機関・部局・職	役 割
	・小澤敬也	自治医科大学・遺伝子治療研究部・教授	副責任医師，ウイルスベクターに関する全般管理
	・渡辺英寿	自治医科大学・脳神経外科・教授	副責任医師，脳内へのベクター注入の管理・助言
	・藤本健一	自治医科大学・神経内科・助教授	患者評価統括と定位脳手術補助
	・村松慎一	自治医科大学・神経内科・助教授	適応患者の選択・評価およびウイルスベクターの管理
	・加藤正哉	自治医科大学・脳神経外科・助教授	遺伝子導入のための定位脳手術実施
	・久米晃啓	自治医科大学・遺伝子治療研究部・助教授	ウイルスベクターの品質検査と管理
	・池口邦彦	自治医科大学・神経内科・講師	患者への説明と同意の取得および患者評価
	・水上浩明	自治医科大学・遺伝子治療研究部・講師	ウイルスベクターの検出
	・岡田尚巳	自治医科大学・遺伝子治療研究部・講師	ウイルスベクターの管理と注入に関する情報収集
	・ト部匡司	自治医科大学・遺伝子治療研究部・講師	ウイルスベクターの解析
	・川上忠孝	自治医科大学・神経内科・助手	適応患者の選択，患者評価および定位脳手術補助
	・松下 卓	自治医科大学・遺伝子治療研究部・助手	ウイルスベクターの品質検査と管理

	・佐藤俊彦	宇都宮セントラルクリニック・院長	PET 検索
審査委員会が研究計画の実施を適当と認める理由	審査委員会では、提出された遺伝子治療臨床研究実施計画書を慎重に審査した結果、本遺伝子治療臨床研究実施計画は平成 14 年文部科学省・厚生労働省告示第 1 号「遺伝子治療臨床研究に関する指針」平成 14 年 3 月 27 日告示（平成 16 年 12 月 28 日全部改正）の必要条件を満たしていると認めた。 さらにパーキンソン病モデルサルに於ける前臨床試験成績から、従来の治療法では対処困難である進行期パーキンソン病に対し治療効果が期待できること、さらに本研究で使用される組換えウイルスの品質および安全性は十分に保証されるものと認められたため、所轄官庁に臨床研究実施計画を申請することを決定した。		
	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講座 教授		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
研究の目的	本研究は、進行したパーキンソン病患者の線条体（被殻）に、ヒト芳香族 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 2 型アデノ随伴ウイルス（adeno-associated virus : AAV）ベクターを定位脳手術的に注入し、その安全性を検証することを第 1 の目的とする。併せて、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効果についても評価する。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。	
対象疾患およびその選定理由	① パーキンソン病に関する現時点での知見 パーキンソン病は振戦、寡動、筋強剛、姿勢反射障害を主たる症候とし、40-70 歳で発症し、10 年前後で臥床状態となる進行性神経変性疾患である。パーキンソン病は、線条体に投射する黒質ドパミン合成ニューロンが脱落する結果、線条体のドパミンが欠乏して発症すると考えられている。パーキンソン病に対しては薬物療法や深部脳電気刺激療法など、複数の治療法があるが、いずれも問題を有している。治療の主流となる薬物療法では、長期投与により①効果が減弱し、②wearing-off 現象、on-off 現象、ジスキネジアが出現、③幻覚や妄想が現れるようになる。L-DOPA 治療後 2 年で、運動症状の動揺は約 50%、不随意運動は 30%に出現する。また、ドパミン受容体作動薬単剤で長期間治療するのは困難で、3 年目までに約 50%、5 年目までに 70%近くの患者は L-DOPA との併用を要する。深部脳電気刺激療法は、進行して L-DOPA の効果がなくなった症例には無効であり、長期予後も良好とは言えない。そのため、新規治療法の開発が望まれている。 ② 当該遺伝子治療臨床研究の概要 ヒト AADC 遺伝子を搭載した 2 型 AAV ベクター（AAV-hAADC-2）を進行したパーキ	

	ンソン病患者の被殻に定位脳手術的に注入する。AADC は L-DOPA をドパミンに変換する酵素であり、L-DOPA の服用でドパミン産生が増加し、症状の改善が期待できる。仮に AADC が過剰に発現した場合には L-DOPA 服用量を減らすことでジスキネジアを予防できる。 ③ 他の治療法との比較および遺伝子治療を選択した理由 a. ドパミン産生細胞の移植 ドパミン産生細胞を被殻に移植する治療法で、これまで自家副腎髄質細胞、交感神経節細胞の移植が行われてきたが、効果は不十分である。 近年、米国においてパーキンソン病患者の両側被殻に中絶胎児の黒質ドパミン細胞を移植する二重盲検試験が実施された。治療 1 年後、運動症状の多少の改善が認められたが、多くの症例でジスキネジアが出現した。この治療では、患者 1 人あたり胎児 4 人分のドパミン細胞が必要である。我が国では中絶胎児組織の臨床応用に関するガイドラインが存在せず、この治療法を実施することは倫理的に困難である。 b. 幹細胞治療 幹細胞は適切な条件下で神経細胞を含む種々の細胞に分化させることができ、これをパーキンソン病の移植治療に用いる基礎研究がなされている。この領域の研究は大きな成果をもたらす可能性を秘めているが、ドナー細胞をどこに求めるか、腫瘍化の阻止にはどうすればよいかなど、実用化の前に解決すべき問題が多い。 c. 遺伝子導入療法 脳内に存在する自己細胞にドパミン産生に関わる酵素遺伝子（本研究では AADC）を導入して自己細胞にドパミンを産生させる遺伝子導入療法が海外で開始され、一定の有効性が確認されつつある。ドパミンが機能するには、線条体の細胞間隙に一定量が徐々に漏れ出していれば十分であるとの考えもあり、ドパミン合成に必要な酵素遺伝子を線条体の神経細胞に導入してドパミンを産生させることで症状が改善することが期待される。AADC 遺伝子の導入と L-DOPA の経口投与を組み合わせる方法は安全性も高く、実際にパーキンソン病モデルサルにおいても有効性、安全性が確認されている。そこでパーキンソン病遺伝子治療臨床研究の第一歩として、この方法を選択した。
遺伝子の種類およびその導入方法	(1) 人に導入する遺伝子の構造と性質 ① 人に導入する遺伝子の構造 ヒト AADC 遺伝子は、第 7 染色体上に位置しており、8 万 5 千塩基対以上におよぶ大きな DNA からなり、15 のエキソンを含んでいる。本研究ではヒト AADC の cDNA (1443 塩基対) を治療遺伝子として用いる。 ② 人に導入する遺伝子の性質 2 型 AAV ベクターに搭載する AADC cDNA は、ベクター内では 1 本鎖 DNA であるが、細胞内で 2 本鎖 DNA に変換される。 ③ 導入遺伝子からの生成物の構造およびその生物活性 AADC は 2 量体として存在し、L-DOPA の脱炭酸によりドパミンを合成する。その他

	に5-水酸化トリプトファン（5-HTP）の脱炭酸によりセロトニンを合成する。 （2） 本計画で使用するその他の組換え DNA の構造と性質 本計画では他の組換え DNA は使用しない。 （3） 標的細胞とした細胞の由来および生物学的特徴ならびに当該細胞を標的細胞とした理由 本計画では、黒質-線条体路の投射先である被殻の背外側部に存在する神経細胞を標的として遺伝子導入を行い、ドパミンを産生させる。パーキンソン病では、線条体に投射している黒質ニューロンの脱落によって、線条体のドパミンが欠乏している。したがって、被殻の神経細胞を標的として遺伝子導入を行うことが、治療効果を得るために効果的であると考えられる。 （4） 遺伝子導入方法の概略および当該導入法を選択した理由 AAV ベクターは、神経細胞に効率良く遺伝子導入できること、非分裂細胞で長期間遺伝子発現できること、細胞毒性が少なく非病原性のウイルスを基本骨格としていて安全性が高いことから、本臨床研究の目的に適している。AAV には2型以外に様々な血清型が同定されているが、2型 AAV は神経細胞への特異性が高い。従来、2型 AAV ベクターを用いた臨床研究が欧米で実施されてきており、血友病に対して第IX凝固因子発現2型 AAV ベクターの骨格筋あるいは肝動脈への注入、パーキンソン病に対して AADC 発現2型 AAV ベクターの被殻への注入、グルタミン酸デカルボキシラーゼ発現2型 AAV ベクターの視床下核への注入などが既に試みられている。以上のことから、今回の臨床研究では、2型 AAV ベクターを利用するのが妥当と考えられる。 （5） ウイルスベクターを用いて遺伝子導入を行う場合 ① 野生型ウイルスの生物学的特徴および人に対する影響 AAV はパルボウイルス科デPENDウイルス属に分類される直径約26nm のエンベロープを持たない球形ウイルスである。ウイルス粒子は物理化学的にきわめて安定である。ゲノムは4679ヌクレオチドからなる1本鎖DNAであり、プラス鎖あるいはマイナス鎖が含まれている。ゲノム両末端145ヌクレオチドはT字型ヘアピン構造を形成しており inverted terminal repeat (ITR) と呼ばれる。AAV ゲノムの左半分は <i>rep</i> 遺伝子、右半分は <i>cap</i> 遺伝子で、それぞれ非構造蛋白質とキャプシド蛋白質をコードしている。AAV はヘルパーウイルスの存在下でのみ増殖でき、自律増殖はできない。単独で細胞に感染した場合、第19番染色体の AAVS1 領域 (19q13.42) に特異的にそのゲノムを組み込み、潜伏感染の状態となる。AAV は呼吸器を主たる感染経路として人から人へ感染するとされている。大部分は不顕性感染で AAV の感染に伴う特有の疾患は報告されておらず、非病原性と考えられている。米国での調査によると、出生直後は AAV に対する抗体は検出できないが、学童期で人口の50%以上で抗体が陽性となる。
--	--

	② ウイルスベクターの作製方法 AAV ゲノムの ITR を除いた <i>rep/cap</i> 遺伝子部分を挿入した AAV ヘルパープラスミド (pHLP19), 両端に ITR を連結した AADC 発現カセットを挿入した AAV ベクタープラスミド (pAAV-hAADC-2), 2 型アデノウイルスの E2A, E4, VA RNA 遺伝子を挿入したアデノウイルスヘルパープラスミド (pladeno5) の 3 種類をリン酸カルシウム法にて HEK293 細胞にトランスフェクションする. 3 日後, 凍結融解操作で細胞内の AAV ベクター AAV-hAADC-2 を遊離させ, 2 回の塩化セシウム密度勾配超遠心によって精製する. 10mM リン酸ナトリウム/140mM NaCl/5%ソルビトール溶液 (pH 7.4) にて透析を行い, Poloxamer 188 を最終濃度 0.001%になるよう加え, 0.22 μm のフィルターで滅菌処理を行いウイルスベクター液とする. 使用する培地, 血清, 試薬等はすべて米国の Food and Drug Administration (FDA) の good manufacturing practice (GMP) 規格に適合しており, 米国 Avigen 社および米国 Genzyme 社の内部規定に基づいて作製されている. ③ ウイルスベクターの構造 キャプシドは野生型ウイルスと同じである. キャプシドに被われるベクターゲノムは 3466 スクレオチドからなり, 両末端の ITR は野生型と同じであるが, その間にある <i>rep/cap</i> 遺伝子は, サイトメガロウイルスのプロモーター/エンハンサー, CMV/β グロビンキメライントロン, ヒト AADC 遺伝子, ヒト成長ホルモン遺伝子ポリ A シグナルに置き換えられている. ④ ウイルスベクターの生物学的特徴 AAV ベクターは神経細胞, 筋細胞, 肝臓などに遺伝子を効率良く導入できる. 1 本鎖ベクターゲノムは核内で 2 本鎖となり, 導入遺伝子を発現できるようになる. 大半はエピソームとして存在し, 染色体に組み込まれるのはごく一部である. 非分裂細胞ではベクターゲノムは長期間に亘って安定に保持される. 動物実験では年余に亘る導入遺伝子の発現が報告されている. AAV ベクターゲノムは一部が染色体に組み込まれたとしても, <i>rep</i> 遺伝子を欠いているため AAVS1 領域への部位特異性は失われている.
安全性についての評価	(1) 遺伝子導入方法の安全性 ① 遺伝子導入に用いるウイルスベクターの純度 組換えウイルスの製造および純度の検定は, ベクター供給元である米国 Avigen 社および 2006 年以降は米国 Genzyme 社において行う. 本研究においては, FDA による医薬品および医療用装置に関する GMP の認可を受けた品質管理のための設備を有している Avigen 社において製造されたロットを用いる. ② 患者に投与する物質の純度およびその安全性 患者に投与するベクターは米国 GMP ガイドラインにしたがって品質管理される. ベクター溶液への添加物 (ソルビトールならびに Poloxamer 188) はいずれも医薬品添加物として米国で認可されたものであり, 純度および安全性に問題のないものを用いる.

③ 増殖性ウイルス出現の可能性

野生型 AAV は単独では複製できず、ヘルパーウイルスの存在を必要とする。さらに AAV ベクターはウイルス由来遺伝子がすべて除去されているため、ヘルパーウイルスが存在しても複製できない。ただし、ベクター作製時に野生型 AAV が生成された場合、ヘルパーウイルス存在下で複製することがあり得る。また、AAV ヘルパープラスミドと AAV ベクタープラスミドの間の組換えによる偽野生型 AAV の出現についても、pHLP19 ではそれを抑える工夫をしてある。

野生型あるいは偽野生型 AAV は HEK293 細胞にベクターストックと野生型アデノウイルスとを同時に感染させた後、検出する。この方法の検出感度は 10^7 ゲノムあたり 1 コピーであり、検出感度以下を基準とする。

④ 遺伝子導入に用いるウイルスベクターの細胞傷害性

本研究に用いる用量以上の AAV ベクターをサルの脳内に注入した前臨床研究では、細胞傷害性は認められなかった。

⑤ 体内の標的細胞以外の細胞への遺伝子導入の可能性

AAV ベクターを用いた血友病 B の臨床研究において、肝動脈にベクターを投与した際、数週間精液中にベクターが検出された。しかし、精子ゲノムへのベクターゲノムの組込みはなかったものと結論された。一方、本研究では血友病の臨床研究に用いられた量のおおよそ 1/100 量のベクターを頭蓋内に局所投与するものであり、頭蓋外の細胞に遺伝子導入が起こる可能性は低い。サルの脳へのベクター投与実験（最大投与量： 4.35×10^{10} vg）では、脾臓、心臓、肝臓、卵巣でベクターゲノムは検出されなかった。

⑥ 患者以外の人に遺伝子が導入される可能性

本研究では血友病の臨床研究（血管内投与）に比べてきわめて少量のベクターの局所投与で実施されることから、ベクターが患者体外に排出される可能性は低い。しかしながら、ベクター拡散の可能性を最小限にするため、本研究の対象患者はベクター投与後、患者の尿、便、血液および唾液中のベクター DNA が PCR 法で陰性になるまで個室に隔離する。

⑦ 染色体内へ遺伝子が組み込まれる場合の問題点

AAV ベクターは標的細胞の染色体に組み込まれる可能性はあるが、その頻度は著しく低いものと推定される。また、遺伝子導入の標的が非分裂細胞のニューロンであることから、挿入変異を契機にがん化が進む危険性はほとんどないものと考えられる。

マウス肝臓への遺伝子導入実験（最大投与量： 3×10^{11} vg/animal, 1×10^{13} vg/kg 相当）で、組込み部位が遺伝子存在領域に多いこと、組込み部位近傍のゲノムが約 2kb まで欠失しているとの報告がある。ただし、AAV ベクターゲノムの組込みが一部起きたとしても、非分裂細胞のニューロンではがん化の危険性は低いものと考えら

	れる。なお、肝臓で AAV ベクターゲノムの組込みが観察されたのは、再生しうる臓器であることと関係があるかもしれない。因みに、マウス筋肉細胞では AAV ベクターゲノムの染色体への組込みは検出されない（投与量：1×10^{11}vg/animal）。 ⑧ がん原性の有無 これまでのところ野生型 AAV や AAV ベクターを原因とするがん発生の報告はなく、がん原性はないものと考えられる。 （２） 遺伝子産物の安全性 AADC は線条体内のドパミンニューロン終末に存在する酵素である。この酵素は L-DOPA の供給がなくてはドパミンを産生することはできない。したがって本臨床研究では、L-DOPA の投与量を調節することで線条体内のドパミン濃度が過剰とならないように制御することが可能であり、安全性が高い。また、ドパミンの他に AADC により 5-HTP を基質としてセロトニンが生成されるが、内因性の 5-HTP は少量であり、AADC の過剰発現が起こっても生成されるセロトニンの量は生理的範囲内であると予想されるため、これによる副反応は生じないと考えられる。 （３） 細胞の安全性 AAV ベクターは HEK293 細胞に 3 種類のプラスミドをトランスフェクションして製造される。この HEK293 細胞の品質はベクターを製造する米国 Avigen 社および 2006 年以降は米国 Genzyme 社において厳重に管理されている。 ① 培養細胞の純度 HEK293 細胞は Genzyme 社において品質管理試験が施行されている。細菌、真菌、マイコプラズマ、ウイルス等による汚染の有無については専門の検査会社でテストされ、安全性が確認されている。細胞培養に用いられる培地、FBS などは FDA の基準を満たすものである。 ② 細胞の遺伝子型、表現型の安定性 いくつかの細胞内酵素の発現パターンを電気泳動法によって比較し、他種細胞の混入のないことを確認している。また、ベクター作製にはマスターセルバンクからの継代数が 4 から 20 までの HEK293 細胞を用いており、表現型が安定していると考えられる時期の細胞を使用している。 ③ 被験者に投与する細胞の安全性 被験者には細胞は投与しない。
遺伝子治療臨床研究の実施が可能であると判断する理由	当施設で診療している多数の進行期パーキンソン病患者は、新しい治療法に大きな期待を寄せている。パーキンソン病モデルサル被験体への AAV-hAADC-2 注入による前臨床研究では、AADC が長期間被験体内で発現して治療効果が認められ、かつ副作用はみられず安全性が確認されている。本臨床研究の遂行には、組換え DNA 技術をはじめとする遺伝子工学、パーキンソン病診療、定位脳手術に精通した専門家の協力

	が必要である。当施設はこの条件を満たし、綿密な協力体制ができ上がっており、遺伝子治療臨床研究の実施が可能である。
実施計画	(1) 遺伝子治療臨床研究を含む全体の治療計画 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。本研究の主要評価項目は、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。副次評価項目は、AAV-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、被殻注入 AAV-hAADC-2 の発現量も副次評価項目とし、FMT-PET によって判定する。 進行期パーキンソン病患者の被殻に左右 2 箇所ずつ計 4 箇所に AAV-hAADC2 を定位脳手術的に注入する。対象患者は 1 群 3 例で 2 群を予定している。第 1 群では、注入量 (vector genomes : vg) は 1 症例あたり 3×10^{11} vg, 注入容量は 1 箇所あたり $50 \mu\text{l}$ (症例あたり $200 \mu\text{l}$)、注入速度は $1 \mu\text{l}/\text{min}$ とし、第 2 群では第 1 群の 3 倍量である 9×10^{11} vg を注入し、注入容量は 1 箇所あたり $150 \mu\text{l}$ (症例あたり $600 \mu\text{l}$)、注入速度は $3 \mu\text{l}/\text{min}$ とする。 (2) 被験者の選択基準および除外基準 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で、以下の選択基準を満たし、かつ以下の除外基準のいずれにも該当しない 6 症例とする。 選択基準： ① 「厚生省特定疾患：神経変性疾患調査研究班（1995 年度）の診断基準」を満たす特発性パーキンソン病で、初期には L-DOPA が有効であり、また他の神経変性疾患を示唆する所見を認めない患者 ② 治療時点での年齢は 75 歳以下 ③ 発症年齢は 40 歳以上 ④ L-DOPA による 5 年以上の治療歴を有する ⑤ 治療開始時の OFF state での Hoehn & Yahr の重症度が IV 度 ⑥ UPDRS のスコアの合計 (OFF state) が 20～80 点 ⑦ ドパミン治療に対する反応が明らかで、on と off で UPDRS-III (運動スコア) の改善が明らかであること。具体的にはドパミン治療によって UPDRS-III が 8 点以上改善する ⑧ 耐え難い運動合併症、具体的には UPDRS-IV の項目 B (症状の日内変動) のスコアが 3～7 であり、適切な薬物療法によっても満足できる治療効果が得られず、定位脳手術が可能な患者 ⑨ 女性の場合は閉経していること。男性の場合は子供をつくらないことに同意すること (ただし、遺伝子治療前に精子を凍結保存し、その精子を使用して子供をつくる場合はこの規定に該当しない) ⑩ 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こと ⑪ 研究に参加する前の少なくとも 2 ヶ月間、パーキンソン病治療薬を変更しないこと ⑫ 患者本人から、インフォームドコンセントが得られること

除外基準：

- ① 脳血管障害、抗精神病薬や毒物への暴露、脳炎等の病歴によって、あるいは進行性核上性麻痺や小脳症状、錐体路徴候、自律神経徴候、認知症、幻覚や妄想などの症状によって、あるいはラクナー梗塞や中脳被蓋部の萎縮、橋と小脳の萎縮などの magnetic resonance imaging (MRI) 所見によって、二次性あるいは非典型的パーキンソニズムであることが示唆される患者
- ② 過去6ヶ月以内に、日に3時間以上続く強く激しいジスキネジアの病歴を有する患者
- ③ 既にパーキンソン病に対する定位脳手術（淡蒼球凝固術、視床凝固術、脳深部刺激）を実施済みの患者
- ④ MMSE (Mini-Mental State Examination) で20点以下、あるいは神経心理検査で認知症と診断される患者
- ⑤ 過去6ヶ月以内に幻覚や妄想を認めた患者、統合失調症あるいは affective disorder の病歴のある患者
- ⑥ 脳血管障害をはじめ、明らかな心血管系疾患を有する患者
- ⑦ 脳内の悪性新生物、臨床的に明らかな神経疾患（例えば年齢相応でない、明らかな脳萎縮）
- ⑧ 5年以内の、治療済みの皮膚がんを除くその他の悪性腫瘍の病歴
- ⑨ コントロールされていない高血圧、具体的には収縮期血圧 160mmHg 以上
- ⑩ 血液凝固異常症、あるいは抗凝固療法が必要な患者
- ⑪ 臨床的に明らかな免疫異常症（例えば免疫抑制薬が必要な症例）
- ⑫ GDS (Geriatric Depression Scale) の short scale が10点以上、抗うつ薬服薬中は5点以上
- ⑬ MAO-A 阻害薬、あるいは抗精神病薬を服薬中
- ⑭ MRI が撮影できない患者
- ⑮ FMT-PET で異常所見を認めない症例
- ⑯ AAV-2 に対する中和抗体価が高い患者（1：1200 以上）
- ⑰ 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該当しない
- ⑱ 3年以内に痙攣発作の既往のある患者、抗てんかん薬を服薬中の患者、あるいは脳波検査でてんかん性の異常を認める患者
- ⑲ 重篤な薬物アレルギーの既往のある患者
- ⑳ 過去6ヶ月以内に、本臨床研究、他の臨床研究、治験のいずれかに参加したことのある患者
- ㉑ 以下の管理不良な疾患を合併する患者
 - a) 高度な腎障害患者（血清クレアチニン $>2.0\text{mg/dl}$ かつ BUN $>25\text{mg/dl}$ ）
 - b) 高度な肝障害（AST/GOT あるいは ALT/GPT が正常域上限の2.5倍以上）
 - c) 管理不良な糖尿病患者（随時あるいは食後血糖値 $>200\text{mg/dl}$ かつヘモグロビン A1c $>9\%$ ）
- ㉒ その他、総括責任者が本研究の対象として不適当と判断した患者

	(3) 被験者の同意の取得方法 本研究に参加する候補者は、自治医科大学附属病院あるいはその関連病院に通院している患者の中から募集する。募集にあたっては、この臨床治療研究についての情報を関係する神経内科医に広く提供する。被験者に対しては、本遺伝子治療臨床研究の内容と期待される治療効果および危険性について、臨床治療研究実施医師より、「パーキンソン病遺伝子治療の臨床研究ご参加のしおり」を基にして十分な説明を行う。さらに、自治医科大学附属病院のコーディネーター（治験推進室の薬剤師あるいは看護師）がわかりやすく説明を行い、被験者の自由意思に基づき文書による同意を得る。 すべての対象者は研究のいかなる時点においても、不利益を被ることなく本研究への参加を取り止めることができる。対象者が参加を取り止めた場合、次の基準にしたがって他の対象者に振り替える。 ① 対象者が遺伝子導入以前に参加を取り止めた場合、次の対象者に振り替える。 ② 対象者が遺伝子導入後に参加を取り止めた場合、次の対象者への振り替えは行わない。この場合、安全性に関する経過観察は継続する。 (4) 実施期間および目標症例数 実施期間は厚生労働大臣の承認後、自治医科大学附属病院病院長による開始承認の日から、最終登録症例にベクターを投与した時点の9ヶ月後までとする。ただし、5年後までは有効性・安全性に関して一定の評価を行い、さらに10年後まで安全性に関して長期フォローする。 目標症例数は6例（各用量群3例）とする。副作用が生じた場合には、必要に応じてその群の症例数を増やし、安全性の評価を強化する。治療後の評価に関しては各群とも同じとする。 (5) 遺伝子治療臨床研究の実施方法 ① 対照群の設定方法 本研究は無作為抽出を行わない患者間用量比較オープン試験であり、対照群の設定は行わない。 ② 遺伝子導入方法（安全性および有効性に関する事項を除く。） 被験者は治療開始10日前（Day -10）に自治医科大学附属病院に入院する。 遺伝子の導入は全身麻酔下で定位脳手術によって被殻へ直接注入する。AAV-hAADC-2を注入する目標となる部位は手術に先だって撮影したMRI上で同定する。2個所の目標点は、被殻の中心に近い背外側寄りで十分に離れていることを条件として決定する。頭蓋骨のburr holeは1側につき1つとし、そこから2トラックの刺入路でAAV-hAADC-2を注入する。 AAV-hAADC-2を含む溶液は1.5×10^{12} vg/mlの濃度に調整し、専用のポンプを用いて第1群では1個所あたり$1 \mu\text{l/min}$の速度で$50 \mu\text{l}$注入し、第2群では$3 \mu\text{l/min}$の速度で$150 \mu\text{l}$注入する。4個所の注入が完了したら、カニューレを抜去して出血がないことを確認し、皮膚を縫合閉鎖する。麻酔覚醒後、直ちに頭部CTスキャンを
--	---

撮影し、血腫などの合併症がないことを確認する。

③ 前処置および併用療法の有無

通常の全身麻酔時に行う処置の他には特に前処置を行わない。薬物療法、特に L-DOPA の投与が本治療では必須であるので、必ず併用する。抗パーキンソン病薬の投与量は screening visit の 8 週間前から、評価 9 (Month 6) まででは変更しない。ただし遺伝子治療後に抗パーキンソン病薬の効果が過剰になった場合は L-DOPA を減量する。なお適切なリハビリテーションは随時行って良いこととする。

④ 臨床検査項目および観察項目 (別表)

遺伝子導入手術後、全例 2 週間 (Day 14) は入院することとする。患者は以下のスケジュールにしたがって評価と臨床検査を受ける。ベクター投与後 3 日間は個室に隔離し、外出・外泊は認めない。なお投与後 3 日目に PCR 法で血液、唾液、尿、便のいずれかにベクター DNA を認める場合には、ベクター DNA が陰性になるまで個室への隔離期間を延長する。Day 14 には退院可能とし、スケジュールにしたがって外来における観察を受けることとする。

評価項目：i) 一般身体所見，ii) UPDRS I～IV を含む神経学的所見，iii) 有害事象，iv) 抗パーキンソン病薬の必要量，v) 臨床検査（特に血清抗 AAV 抗体検査と血液、尿、便、唾液の PCR 分析，vi) 脳の PET スキャンと MRI，vii) Hoehn & Yahr の重症度，viii) Geriatric Depression Scale (GDS) の short form，および ix) Mini-Mental State Examination (MMSE) など

⑤ 予測される副作用およびその対処方法

a. ベクターによる合併症

炎症反応を惹起し、発熱などの全身症状や脳浮腫による痙攣や意識障害をきたす可能性は低いが完全に否定することはできない。患者を注意深く観察することによって合併症の発生をいち早く察知し、適切な処置をとる。

AAV ベクターが患者細胞の染色体に組み込まれる確率は著しく低いものと推定される。万一、このような事態が生じた場合に最も懸念されるのは、発がんの危険性が高まることである。身体所見および画像診断などを通じて、早期発見に努める。またベクター DNA が生殖細胞に組み込まれる可能性も否定はできない。そこで基本的に生殖年齢を過ぎた患者を被験者とする。女性では閉経後の患者を対象とし、男性では遺伝子治療後に子供をつくらないことに同意する患者を対象とする。なお将来子供をもうけることを希望する場合、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ことが可能であることを、その既知のリスクとともに説明する。

b. 手術による合併症

定位脳手術は侵襲の少ない手技であるが、予期しない合併症を起こす危険は避けられない。すべての定位脳手術における手術合併症の報告は、ほとんど無症状のものを含めても 5 % 以下で、出血、感染および麻酔の合併症が主である。

⑥ 遺伝子治療臨床研究の評価方法、評価基準および中止判定基準

有効性および安全性の判定を客観的に行うため、学外のパーキンソン病専門医が入る安全・効果評価・適応判定部会を自治医科大学附属病院遺伝子治療臨床研究審査委員会の下に設置し、登録時の被験者の適格性の判断、ならびに有効性および安全性の判定を行う。

第1群の遺伝子治療を実施した後、全症例の6ヶ月後の評価が終了した時点で、上記部会および委員会において有効性および安全性を判定し、第2群（増量群）への移行の可否を決定する。この際、次に該当する場合には第2群への移行を行わないこととする。

- ① 以下の「臨床研究の中止判定基準」に該当する事象が確認された場合
- ② 明らかに関連あり、あるいは多分関連ありと判定される中等度（日常生活に支障をきたす程度のもの）以上の有害事象が発生した場合。ただし手術手技に基づく有害事象は、遺伝子治療とは直接関係ないため、この判定基準の対象とはしないこととする。

臨床研究の中止判定基準：

下記の情報が得られ、研究の続行が困難であると考えられる場合には、総括責任者またはその他の研究者は速やかに自治医科大学附属病院長ならびに倫理委員会に報告し、研究を中止する。

- a. 「予測できない」重篤な副作用の発生
- b. 「予測できる」重篤な副作用の発生数、発生頻度、発生条件等の発生傾向が、予測できないことを示す情報が得られたとき
- c. 副作用の発生数、発生頻度、発生条件等が著しく変化したことを示す研究報告があったとき
- d. がん、その他の重大な疾患、障害もしくは死亡が発生するおそれがあることを示す研究報告があったとき
- e. Genzyme 社が AAV-hAADC-2 の開発、評価、あるいは試験の中止を決めたとき

なお、自治医科大学附属病院遺伝子治療臨床研究審査委員会での審議後、病院長は厚生労働省の厚生科学審議会科学技術部会パーキンソン病遺伝子治療臨床研究作業委員会に審議結果を毎回報告する。

<安全性の評価>

研究開始から観察終了時（5年後）あるいは観察中止時までの間に発生した有害事象（被験者に生じたあらゆる好ましくない医療上の出来事。本研究との因果関係の有無は問わない）の症状、発現日、程度、被験薬の投与継続の有無、処置の有無、被験薬との因果関係、経過（回復した場合はその回復日）を調査し、症例報告書に記入する。治験薬との因果関係が否定できない有害事象（副作用）は、消失または軽快するまで追跡調査を行う。

総括責任者またはその他の研究者は、有害事象に対する医療が必要になった場合には、速やかに被験者にその旨を伝える。同時に、適切な処置を施し、被験者の安全確保に留意し、その原因究明に努める。

重篤な有害事象が発現した場合、総括責任者またはその他の研究者は直ちに適切な処置をとるとともに、治療との因果関係の有無にかかわらず速やかに病院長に報告する。病院長はその有害事象が重篤で予測できない場合には、治療研究の継続の可否について速やかに施設内の遺伝子治療臨床研究審査委員会の意見を求める。ま

た、総括責任者またはその他の研究者は重篤な有害事象発現 48 時間以内に、厚生労働省に連絡することとする。

なお、臨床治療研究期間中あるいは終了後に対象患者が死亡したときには、死亡原因の特定および治療の病理学的評価を行うため、死亡原因の如何を問わず剖検を行うよう努力する。被験者に対しても、本治療の開始前にその可能性について説明を行っておく。

被験薬との因果関係が否定できない有害事象（副作用）が最終観察日までに消失または軽快しなかった場合には、観察終了時または観察中止時までの症状の経過を症例報告書に記載するとともに、有害事象（副作用）消失、あるいはその原因が明らかになり症状が安定するまで経過観察を継続する。経過観察の結果については別途追跡調査用紙に記載する。なお、何らかの理由により追跡調査が不可能であった場合はその理由を症例報告書または追跡調査用紙に記入する。

米国 Avigen 社および米国 Genzyme 社との契約によって、AAV-hAADC-2UCSF での遺伝子治療において重篤な副作用が万一発生した場合には、その情報を迅速に入手可能である。その場合には、速やかに施設内の遺伝子治療臨床研究審査委員会へ本研究の継続について審議を依頼するとともに、48 時間以内に厚生労働大臣へ報告する。また、同意説明文書に記載する。

<治療効果の評価>

a. 評価 9（Month 6）における患者のパーキンソン症状の程度の改善度を 1 次評価項目とする。治療前の症状と評価 9（Month 6）において、UPDRS の Part II（日常生活動作）、Part III（運動スコア）、Part IV（治療の合併症）、Hoehn & Yahr Stage、MMSE、GDS を比較する。なお UPDRS Part IV の項目 32（ジスキネジアの出現時間）および 36～39（症状の日内変動）の判定にあたっては、患者のつけた「症状日誌」を参考にする。さらに、L-DOPA の必要量の変化を評価する。なお、治療効果が 6 ヶ月間持続しない可能性もあるため、評価 3（Day 28）、評価 6（Month 3）時点でも評価を行う。

b. FMT-PET による被殻注入 AAV-hAADC-2 の発現量を 2 次評価項目とする。評価 3（Day 28）および評価 9（Month 6）における FMT-PET を遺伝子導入前と比較し判定する。

⑦ 症例記録に関する記録用紙等の様式

本研究の記録に関する様式（症例報告書および追跡調査用紙）を研究開始前に定める。

⑧ 記録の保存および成績の公表の方法

本研究に関連した記録は、自治医科大学附属病院において、研究の中止もしくは終了の後 10 年間保存する。また遺伝子治療臨床研究に関する指針に基づき、研究に関する情報は適切かつ正確に公開するように努め、かつプライバシーの保護を徹底する。これは、文部科学省・厚生労働省の「遺伝子治療臨床研究に関する指針」〔平成 14 年 3 月 27 日（平成 16 年 12 月 28 日全部改正）〕に則って行う。

備考	1) 本遺伝子治療臨床研究については、平成 14 年 11 月 1 日から平成 17 年 3 月 14 日まで自治医科大学附属病院遺伝子治療臨床研究審査委員会で審議され、その科学的および倫理的妥当性について承認されている。 2) 患者のプライバシー保護と秘密の保全に関しては、「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)にしたがって厳重に取り扱い、外部に漏れることのないようにする。また、「自治医科大学附属病院の患者等の個人情報保護に関する取扱要領」ならびに「自治医科大学附属病院の患者等の個人情報保護に関する規定」を遵守することとする。 本研究は米国 Genzyme 社と自治医科大学との共同研究であり、両者に共同して利用される個人情報は患者の年齢、治療成績、検査データ、ビデオ記録などで、それらを利用する者は Genzyme 社と自治医科大学でこの研究に携わった者に限ることとする。これらの情報の利用目的は、学会発表や論文作成およびこの治療法を関係する国に申請するための資料作成である。患者の個人情報の管理は Genzyme 社と自治医科大学で行う。自治医科大学は Genzyme 社に臨床研究情報を送る場合には、連結可能匿名化する。さらに自治医科大学は、Genzyme 社は同社に送付された患者プライバシーに関する情報を一切外部に漏らさないとの約定を、同社との間で文書にて締結している。 3) 海外で実施中の類似の遺伝子治療臨床研究の成果 2 型 AAV ベクターを用いたパーキンソン病に対する遺伝子治療として、3 種類の第 I 相臨床試験が米国で行われている。 第 1 のプロトコールは、抑制性神経伝達物質である γ-aminobutyric acid (GABA) の合成酵素である glutamic acid decarboxylase (GAD-65 および GAD-67) の遺伝子を視床下核の細胞に導入して、視床下核の出力を興奮性から抑制性に変換することを目指した遺伝子治療である。2003 年 8 月 18 日に米国 Neurologix 社を実施主体として第 1 例が Weill Cornell 大学で実施され、以来 2005 年 6 月までに 12 例に実施された。1×10^{11}, 3×10^{11}, 1×10^{12} vg の 3 種類の用量を各群 4 症例の片側の視床下核に注入した。結果は論文としては未発表であるが、Neurologix 社の発表によると安全性に問題がなかった。第 I 相試験ということで治療効果については言及していない。 第 2 のプロトコールは、米国カリフォルニア大学サンフランシスコ校 (UCSF) で行われている米国 Avigen 社 (2006 年から米国 Genzyme 社) による本試験と同様の AAV-hAADC-2 の被殻への注入と L-DOPA の服用を組み合わせた方法の第 I 相試験である。2004 年 12 月 15 日に第 1 例、2005 年 7 月 20 日に第 2 例、2005 年 9 月 7 日に第 3 例、2006 年年 2 月 7 日に第 4 例、2006 年 5 月 23 日に第 5 例が行われた。いずれも総量 9×10^{10} vg の AAV-hAADC-2 を両側の被殻に注入した。第 1 例の遺伝子導入 6 ヶ月後の FMT-PET では、被殻で FMT の取り込みの増加が認められ、導入した AADC が発現していることが示されている。 第 3 のプロトコールは、神経栄養因子の Neurturin (CERE-120) 遺伝子を両側の被殻に導入するもので、米国 Creregene 社により UCSF で行われている。2×10^{11} vg
----	--