

実施計画書 変更点

実施計画書における事項	変更前	変更後	変更理由
7 安全性についての評価 (1) 遺伝子導入方法の安全性 ⑧がん原性の有無	これまでのところ野生型の AAV や AAV ベクターを原因とする腫瘍発生の報告はなく、がん原性はないものと考えられる。	これまでのところ野生型の AAV を原因とする腫瘍発生の報告はない。<u>β-glucuronidase を発現する AAV ベクターを新生仔マウスに静脈注射したところ、肝臓癌の発生率が高まったとする報告があるが、この実験では AAV ベクターを投与していない対照群のマウスにも肝臓癌を生じているため、使用したマウスに発癌を誘発しやすい素因がある可能性がある(補足文献 1)。今後さらに検証が必要であるが、成人における脳内への AAV ベクター投与で、悪性腫瘍が発生する可能性は低いと考えられる。</u>	論文が発表されたため
(4) AAV 以外のウイルスベクターに起因する重篤な有害事象	②レトロウイルスベクターによる白血病 (2002-2005 年、フランス) X 連鎖重症複合免疫不全症 (X-SCID) は、サイトカイン受容体 コモンガンマ鎖 (γc) 遺伝子の変異により細胞性および液性免疫が高度に障害される疾患である。1999 年からフランスでレトロウイルスベクターを用いた X-SCID の遺伝子治療が始まり、大半の患者が免疫能を獲得して通常の生活を送れるようになった。ところが、<u>両国で治療を受けた患者 20 名のうち、フランスで 4 名、イギリスで 1 名計 5 名が T リンパ性白血病を発症し、1 名が死亡した(補足文献 2,3)。</u> フランスの 3 例では、患者染色体中の LMO2 原がん遺伝子の近傍にレトロウイルスが組み込まれ、その異常活性化ががん化の引き金となった (42.補足文献 2,3)。フランスの 1 例については、CCDN2 遺伝子へのベクター組み込みによる (補足文献 4)。レトロウイルスベクターによる挿入発がんの危険性は従来から指摘されてきたが、これまで世界中でレトロウイルスが投与された数千名の患者のうち実際に発がんに至ったのはこれ	② レトロウイルスベクターによる白血病 (2002-2008 年、フランス、イギリス) X 連鎖重症複合免疫不全症 (X-SCID) は、サイトカイン受容体 コモンガンマ鎖 (γc) 遺伝子の変異により細胞性および液性免疫が高度に障害される疾患である。1999 年からフランス、<u>続いてイギリスでも</u>レトロウイルスベクターを用いた X-SCID の遺伝子治療が始まり、大半の患者が免疫能を獲得して通常の生活を送れるようになった。ところが<u>その後、両国で治療を受けた患者 20 名のうち、フランスで 4 名、イギリスで 1 名計 5 名が T リンパ性白血病を発症し、1 名が死亡した(補足文献 2,3)。</u> フランスの 3 例では、患者染色体中の LMO2 原がん遺伝子の近傍にレトロウイルスが組み込まれ、その異常活性化ががん化の引き金となった (42.補足文献 2,3)。フランスの 1 例については、CCDN2 遺伝子へのベクター組み込みによる (補足文献 4)。レトロウイルスベクターによる挿入発がんの危険性は従来から指摘されてきたが、これまで世界中でレトロウイルスが投与された数千名の患者のうち実際に発がんに至ったのはこれ	論文が発表されたため

	性化ががん化の引き金となった⁴²⁾。最近報道された白血病第3例目について詳細は不明だが、LMO2とは異なる部位へのベクター組み込みによるらしい⁴³⁾。レトロウイルスベクターによる挿入発がんの危険性は従来から指摘されてきたが、これまで世界中でレトロウイルスが投与された数千名の患者のうち実際に発がんに至ったのはフランスでのX-SCIDの事例だけである。細胞のがん化には複数の遺伝子異常が蓄積する必要がある、1個の原がん遺伝子活性化だけでは不十分である。X-SCIDの場合、治療用のγc遺伝子自体が強力なTリンパ球増殖作用を持つという特殊事情が重なって白血病を発症したと考えられる。⁴⁴⁾	<u>らのX-SCID</u>の事例だけである。細胞のがん化には複数の遺伝子異常が蓄積する必要がある、1個の原がん遺伝子活性化だけでは不十分である。X-SCIDの場合、治療用のγc遺伝子自体が強力なTリンパ球増殖作用を持つという特殊事情が重なって白血病を発症したと考えられる。⁴⁴⁾	
(5) これまでに実施された臨床試験における成績	これまで2型AAVベクターを用いた遺伝子治療臨床研究として、米国で12種類の疾患に対して合計30のプロトコルが提唱されている{Office of Biotechnology Activities, NIH, USAによる^{46) 40)}}。このうちパーキンソン病に対しては、以下のような3種類の臨床研究が行われている。いずれもprimary outcomeをsafety assessmentとした、phase I non-randomized, open label, uncontrolled, single group assignment studyである。2006年4月の米国神経学会で公表された結果では、これまでにAADCの3例、GADの12例、CERE120の6例にベクターの投与が行われ、AAV-hAADC-2投与例で術後すぐに軽快した頭痛を生じた以外に有害事象は報告されていない。<u>その後、2007年に、GADの12例の結果が報告された(補足文献</u>	これまで2型AAVベクターを用いた遺伝子治療臨床研究として、<u>世界中で17種類</u>の疾患に対して合計<u>48</u>のプロトコルが提唱されている{http://www.wiley.co.uk/genmed/clinical/}による^{46) 40)}}。このうちパーキンソン病に対しては、以下のような3種類の臨床研究が行われている。いずれもprimary outcomeをsafety assessmentとした、phase I non-randomized, open label, uncontrolled, single group assignment studyである。2006年4月の米国神経学会で公表された結果では、これまでにAADCの3例、GADの12例、CERE120の6例にベクターの投与が行われ、AAV-hAADC-2投与例で術後すぐに軽快した頭痛を生じた以外に有害事象は報告されていない。<u>その後、2007年に、GADの12例の結果が報告された(補足文献</u>	論文が発表されたため

9 遺伝子治療臨床研究の実施計画 (5) 遺伝子治療臨床研究の実施方法 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）	月の米国神経学会で公表された結果では、これまでに AADC の 3 例、GAD の 12 例、CERE120 の 6 例にベクターの投与が行われ、AAV-hAADC-2 投与例で術後すぐに軽快した頭痛を生じた以外に有害事象は報告されていない。 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。遺伝子の導入は定位脳手術によって線条体（被殻）内へ直接注入する。全ての外科的な手技は、運動異常症に対して行われる大脳基底核を目標とした定位・機能神経外科手術の標準的な手技とする。原則として、手術は全身麻酔下に行う。全身麻酔の方法は、麻酔科医と相談の上、ラリゲンアルマスクを用いた気道確保等、安全かつ最も侵襲の少ない方法を選択する。 AAV-hAADC-2 を注入する目標となる被殻は手術に先立って撮影した MRI 画像上で同定する。具体的には、自治医科大学附属病院において通常使用している Radionics 社製 CRW-FN 定位脳手術装置ならびに Image Fusion software を含む定位脳手術支援ソフトウェア Stereo Plan を用いてワークステーション上に表示される MRI 画像の中で、AAV-hAADC-2 の注入点となる被殻内の 2 個所のポイントを決める。2 個所の目標点は、被殻の中心に近い背外側より十分に離れていることを条件として、患者本人の画像上で手術中に決定する。 頭蓋骨にあける 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先の 2 つの目標部位に AAV-hAADC-2 を注入する。Burr hole の位置は通常の視床や視床下核を目標とする定位脳手術で穿頭する位置とし、Hair line より後方で Bregma の前方、正中より約 4cm を目安とするが、撮像した MRI 画像で脳表および AAV-hAADC-2 注入部位までの経路に	3). それによると、臨床症状が軽減し、遺伝子治療に関連した副作用はなかった。また、AADC については、2007 年 8 月までに米国では合計 9 人の治療が行われた。このうち 2 名に脳出血が生じた。1 名は無症状であった。1 名は麻痺を伴う出血であったが、ほぼ回復しさらに改善傾向にある。 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。遺伝子の導入は定位脳手術によって線条体（被殻）内へ直接注入する。全ての外科的な手技は、運動異常症に対して行われる大脳基底核を目標とした定位・機能神経外科手術の標準的な手技にしたがうものとする。原則として、手術は全身麻酔下に行う。全身麻酔の方法は、麻酔科医と相談の上、ラリゲンアルマスクを用いた気道確保等、安全かつ最も侵襲の少ないと思われる方法を選択する。 AAV-hAADC-2 を注入する目標となる被殻は手術に先立って撮影した MRI 画像上で同定する。具体的には、自治医科大学附属病院において通常使用している Radionics 社製 CRW-FN 定位脳手術装置ならびに Image Fusion software を含む定位脳手術支援ソフトウェア Stereo Plan を用いてワークステーション上に表示される MRI 画像の中で、AAV-hAADC-2 の注入点となる被殻内の 2 個所のポイントを決める。2 個所の目標点は、被殻の中心に近い背外側より十分に離れていることを条件として、患者本人の画像上で手術中に決定する。 頭蓋骨にあける 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先の 2 つの目標部位に AAV-hAADC-2 を注入する。Burr hole の位置は通常の視床や視床下核を目標とする定位脳手術で穿頭する位置とし、Hair line より後方で Bregma の前方、正中より約 4cm を目安とするが、撮像した MRI 画像で脳表および AAV-hAADC-2 注入部位までの経路に	注入手技を標準化し安全性をより高めるため外科手術を実施マニュアルを追加する
--	--	--	--

	なる被殻内の2個所のポイントを設定する。2個所の目標点は、被殻の中心に近い背外側よりで十分に離れていることを条件として、患者本人の画像上で手術中に決定する。 頭蓋骨にあける 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先の2つの目標部位に AAV-hAADC-2 を注入する。Burr hole の位置は通常の視床や視床下核を目標とする定位脳手術で穿頭する位置とし、Hair line より後方で Bregma の前方、正中より約 4cm を目安とするが、撮像した MRI 画像で脳表および AAV-hAADC-2 注入部位までの経路に存在する血管構造を避けるように適宜移動する。穿刺には定位脳手術装置に取り付けた micromanipulator を用い、Avigen Device Cannula を直接、目標点に刺入する。先端が目標に達していることは、C アームを用いたレントゲン透視で確認する。 AAV-hAADC-2 を含む溶液は、専用のシリンジポンプを用いて $1\mu\text{l}/\text{min}$ (第1群) または $3\mu\text{l}/\text{min}$ (第2群) の速度で50分かけて注入する。1個所の目標部位に AAV-hAADC-2 を含む溶液を注入する。4個所の目標部位に AAV-hAADC-2 を含む溶液を注入する。4個所の注入が完了したら、cannula を抜去した後、通常の穿頭手術同様に出血がないことを確認して、皮膚を縫合閉鎖する。定位脳手術用フレームを取り外して麻酔覚醒後、直ちに頭部 CT スキャンを撮影し、血腫などの合併症の有無を確認する。定位脳手術装置をはじめとする手術に用いた器具は、ウイルスの核酸に対する不可逆的アルキル化作用を有するエチレンオキシドガスを用いて十分に滅菌する。 <u>(外科手術実施マニュアルを実施計画書に資料7として添付する)</u>	存在する血管構造を避けるように適宜移動する。穿刺には定位脳手術装置に取り付けた micromanipulator を用いる。<u>注入目標である被殻近傍まで、あらかじめガイド針を挿入してレントを確保した後</u>に Avigen Device Cannula を刺入する。先端が目標に達していることは、C アームを用いたレントゲン透視で確認する。 AAV-hAADC-2 を含む溶液は、専用のシリンジポンプを用いて $1\mu\text{l}/\text{min}$ (第1群) または $3\mu\text{l}/\text{min}$ (第2群) の速度で50分かけて注入する。<u>同一部位に穿刺針を動かさずに留置することを避けて、薬剤注入を行う。具体的には、一カ所50分の注入時間中、10分毎に穿刺針を回転あるいはごく短い距離で引き抜き、穿刺針が脳実質に長時間に渡り接触することを防ぐ。</u>1個所の注入が終了したら、cannula を引き抜き、同じ burr hole から、2番目の注入目標点に新たな cannula を刺入する。1個所目と同様に AAV-hAADC-2 を含む溶液を注入後、対側も全く同じように、1つの burr hole から2個所の被殻内の目標部位に AAV-hAADC-2 を含む溶液を注入する。4個所の注入が完了したら、cannula を抜去した後、通常の穿頭手術同様に出血がないことを確認して、皮膚を縫合閉鎖する。定位脳手術用フレームを取り外して麻酔覚醒後、直ちに頭部 CT スキャンを撮影し、血腫などの合併症の有無を確認する。定位脳手術装置をはじめとする手術に用いた器具は、ウイルスの核酸に対する不可逆的アルキル化作用を有するエチレンオキシドガスを用いて十分に滅菌する。 <u>(外科手術実施マニュアルを実施計画書に資料7として添付する)</u>
--	--	--

④検査項目 および観察項目 手術	の被殻内の目標部位に AAV-hAAADC-2 を含む溶液を注入する。4 個所の注入が完了したら、cannula を抜去した後、通常の穿頭手術同様に出血がないことを確認して、皮膚を縫合閉鎖する。定位脳手術用フレイムを取り外して麻酔覚醒後、直ちに頭部 CT スキャンを撮影し、血腫などの合併症の有無を確認する。定位脳手術装置をはじめとする手術に用いた器具は、ウイルスの核酸に対する不可逆的アルキル化作用を有するエチレンオキシドガスを用いて十分に滅菌する。	(Day0) 一般身体所見（バイタルサインを含む）、神経所見 服薬中の抗パーキンソン病薬、その他の併用薬、有害事象、頭部 MRI 検査、<u>頭部 CT 検査</u> (Day3) <u>頭部 CT 検査</u> (Day7) <u>頭部 MRI 検査</u>	頻回に撮像する ための追加 による
(6)米国における類似の研究との関連 注 3	UCSF の臨床研究では、20056 年 5 月までに低用量群の 5 例に投与されている。当初は、次の症例での間隔を 4 ヶ月あけるプロトコールになっていた。AAV を使用したパーキンソン病に対する他の 2 つの臨床試験（GAD および CERE-120）でも特に	UCSF の臨床研究では 2007 年 8 月までに低用量群の 5 例と<u>中用量群の 4 例の合計 9 例</u>に投与されている。当初は、次の症例に投与するまでの間隔を 4 ヶ月あけるプロトコールになっていたが、現在は<u>その制限はない。ただし、次の用量群に移行するまでの間は 60 日間空けるようになっている。</u>	新たな臨床研究症例等の追加による

文献	有害事象がみられていないことなどから、現在はその制限はない。	補足文献 1. <u>Donsante A, Miller DG, Li Y, Vogler C, Brunt EM, Russell DW, Sands MS. AAV vector integration sites in mouse hepatocellular carcinoma. Science. 317(5837):477, 2007.</u> 2. <u>Pike-Overzet K, van der Burg M, Wagemaker G, van Dongen JJ, Staal FJ. New insights and unresolved issues regarding insertional mutagenesis in X-linked SCID gene therapy. Mol Ther. 15(11):1910-6, 2007.</u> 3. <u>Thrasher A, Gaspar B. Severe adverse event in clinical trial of gene therapy for X-SCID. Letter to the American Society of Gene Therapy. 2007. (www.asgt.org, December 18, 2007)</u> 4. <u>Cavazzana-Calvo M, Hacein-Bey-Abina S, Garrigue, Hauer J, Bokhard A, Soulier J, Delabesse E, Macintyre E, Radford J, Romana P, Wang G, Bushman F, Fischer A. Gene Therapy for SCID-X1. The 15th Annual Meeting of European Society of Gene and Cell Therapy, Rotterdam, The Netherlands, 2007 (Abstract Inv. 8, 2007)</u> 5. <u>Kaplitt MG, Feigin A, Tang C, Fitzsimons HL, Mattis P, Lawlor PA, Bland RJ, Young D, Strybing K, Eidelberg D, Doring MJ,</u>	論文が発表されたため
----	--------------------------------	--	------------

		<u>Safety and tolerability of gene therapy with an adeno-associated virus (AAV) borne GAD gene for Parkinson's disease: an open label, phase I trial. Lancet. 369(9579):2097-105, 2007.</u>	
--	--	--	--

研究者名 池口 邦彦	自治医科大学・神経内科・講師	自治医科大学・神経内科・ <u>准教授</u>	人事異動による
岡田 尚巳	自治医科大学・遺伝子治療研究部・講師	<u>削除</u>	退職による
川上 忠孝	自治医科大学・神経内科 助手	自治医科大学・神経内科 <u>講師</u>	人事異動による
松下 卓	自治医科大学・遺伝子治療研究部・助手	<u>削除</u>	退職による
佐藤 俊彦	宇都宮セントラルクリニック・院長	宇都宮セントラルクリニック・ <u>代表</u>	人事異動による

別紙（2）

患者説明文書における事項 変更点

患者説明文書 における事項	変更前	変更後	変更理由
6. パーキンソン病遺伝子治療臨床研究の海外での状況	現在、2型 AAV ベクターを用いて、パーキンソン病の遺伝子治療臨床研究がアメリカで3つ行われています。 1つは、カリフォルニア大学サンフランシスコ校（UCSF）の神経内科と脳神経外科の共同研究で、私たちと同じ方法で行われています（相違点については、下記の表を参照ください）。 つまり、AAV ベクターを使って AADC の遺伝子を使って AADC の遺伝子を	現在、2型 AAV ベクターを用いて、パーキンソン病の遺伝子治療臨床研究がアメリカで3つ行われています。 1つは、カリフォルニア大学サンフランシスコ校（UCSF）の神経内科と脳神経外科の共同研究で、私たちと同じ方法で行われています（相違点については、下記の表を参照ください）。つまり、AAV ベクターを使って AADC の遺伝子を脳の線条体（被殻）に手術的に注	論文が発表されたため

7. 臨床研究の具体的な方法 B 臨床研究のスケジュール (表)	脳の線条体 (被殻) に手術的に注射するものです。2004 年 12 月に最初の患者さんの治療が行われ、2005 年 7 月に 2 人目、2005 年 9 月に 3 人目、2006 年 2 月に 4 人目、2006 年 5 月に 5 人目の治療が行われました。この研究は、今回の日本での臨床研究と異なり安全性の検証の目的とする (第 1 相) 試験であるため、効果については詳細な発表がされていませんが、最初の患者さんの 6 ヶ月後の 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認められました。手術後にすぐに治癒した軽い頭痛の他には特に副作用は報告されていません。 2 つ目は、コーネル大学のグループが行っている臨床研究で、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 γ-アミノ酪酸 (GABA) という酵素の遺伝子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というところにやはり手術で注射する方法です。2003 年 8 月に最初の患者さんの治療が実施され、2005 年 6 月までに 12 人の患者さんがこの治療を受けました。効果については発表がありませんが、副作用は報告されていません。 手術・ベクター注射 0 日 ○ 頭部 MRI ○	射するものです。2004 年 12 月に最初の患者さんの治療が行われ、2005 年 7 月に 2 人目、2005 年 9 月に 3 人目、2006 年 2 月に 4 人目、2006 年 5 月に 5 人目の治療が行われ、<u>2007 年 8 月までに合計 9 人の治療が行われました。このうち 2 名の方に脳出血が生じました。1 名の方は麻痺を伴う出血でしたが、ほぼ回復しさらに改善傾向にあります。もう 1 名の方は無症状でした。</u>この研究は、今回の日本での臨床研究と異なり安全性の検証の目的とする (第 1 相) 試験であるため、効果については詳細な発表がされていませんが、最初の患者さんの 6 ヶ月後の 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認められました。 2 つ目は、コーネル大学のグループが行っている臨床研究で、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 γ-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というところにやはり手術で注射する方法です。2003 年 8 月に最初の患者さんの治療が実施され、2005 年 6 月までに 12 人の患者さんがこの治療を受けました。<u>症状の軽減が認められ、遺伝子治療に関連した副作用はなかったと報告されました。</u> 手術・ベクター注射 0 日 ○ 術後画像検査 3 日 7 日 ○ ○ 頭部 MRI ○ (直後) 頭部 CT ○	頻回に撮像する ための追加 による
--	---	--	----------------------------------

E. 予想される危険性および副作用 ケース2	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、めざましい効果があった。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。レトロウイルスは患者さんの染色体に外から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、白血病になってしまったと考えられます。	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、<u>仏国、英国</u>） 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<u>仏国</u>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、<u>仏国で治療を受けた10名の患者さんのうち4名が白血病になり、1名が亡くなりました。また、英国で行われた同様の治療では10名の患者さんのうち1名が白血病を発症しました。</u>レトロウイルスは患者さんの染色体に外から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、白血病になってしまったと考えられます。	重大事態等発生にかかると説明の追加による
1) ウイルスベクターを使うことで起こる危険性 ③ 神経細胞に遺伝子を入れることで起こる異常（発症の可能性）	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はゼロではありませんが、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、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	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はゼロではありませんが、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、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。<u>β-glucuronidase という酵素の遺伝子を搭載した AAV ベクターをマウス（実験</u>	発症の可能性にかかると説明の追加による

2) 手術に伴う危険性（手術の合併症） ① 出血（頭の中に出血する可能性）	とがあります。しかし、AAV やそれを治療用に改造したベクターによって癌が発生したという報告はなく、その危険性は極めて低いと考えられます。 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は出さず、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。	用のネズミ）の血管に注入したところ、肝臓癌の発生率が高くなったという報告がありますが、この実験では AAV ベクターを投与しなかったマウスでも高率に肝臓癌を生じています。今後、さらに検証する必要がありますが、成人の脳内への投与の場合には、発癌の可能性は低いと考えられます。 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、<u>通常の定位脳手術の場合には、2～3%</u>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は出さずとは比較的小さいと思われ、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。 <u>この臨床研究では、これまでに自治医大で手術した2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せん。この部分の脳組織は完全には回復しません。ま</u>
---	---	--

手術に伴う危険性にかかわる説明の追加による

臨床研究への 参加に関する 同意書		た、米国で行われた同様の手術では、手術した9名 中の2名の方に脳出血を生じましたが、そのうちの1 名の方は麻痺を伴う出血でしたが、ほぼ回復しさら に改善傾向にあります。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。	
臨床研究への 参加に関する 同意書	平成 年 月 日 本人の住所 署名(自署)または捺印 印 電話番号 ()	平成 年 月 日 本人の住所 署名(自署)または記名捺印 印 電話番号 ()	文言の修正に よる
	説明日 平成 年 月 日 説明者の職名 説明者の署名(自署)または捺印 印	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	コーディネー ターの署名捺 印追加による 文言の修正に よる

資料6 評価スケジュールにおける事項 変更点

評価スケジュール 1年目における事項	変更前	変更後	変更理由
評価スケジュール 1年目	手術 Day0 Day1 Day2 Day3 頭部MRI ○ 注3. PCR 陽性のときは個室管理を継続する。	手術 術後管理 個室管理*3 Day0 Day1 Day2 Day3 Day7 頭部MRI ○ 頭部CT ○(直後) ○ 注3. PCR 陽性のときは Day4以降も個室管理を継続する。	頻回に撮像する ための追加による

遺 伝 子 治 療 臨 床 研 究 重 大 事 態 等 報 告 書

平成20年2月12日

厚 生 労 働 大 臣 殿

実 施 施 設	所 在 地	東京都港区白金台4-6-1 (郵便番号) 108-8639
	名 称	東京大学医科学研究所附属病院 (電話番号) : 03 (5449) 5220 (FAX 番号) : 03 (5449) 5402
	代 表 者 役職名・氏名	東京大学医科学研究所附属病院長 山 下 直 秀 

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
腎細胞がんに対する免疫遺伝子治療－IV 期腎細胞がん患者を対象とする GM-CSF 遺伝子導入自己複製能喪失自家腫瘍細胞接種に関する臨床研究－	東京大学医科学研究所附属病院・内科・講師・中岡 隆志