

実施計画書における変更点

『文書名』 修正項目 (ページ)	変更前	変更後	変更理由
『実施計画書』 7 安全性について の評価 (5) これまでに実施 された臨床試験に おける成績 (17 ページ)下から 5行目)	<p>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、世界中で <u>17</u> 種類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 <u>行われている</u>. 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. <u>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、CERE-120 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. その後、2007 年に、GAD の 12 例の結果が報告された (補足文献 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.</u></p>	<p>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、世界中で <u>20</u> 種類の疾患に対して合計 <u>52</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 種類の臨床研究がある. いずれも primary outcome を safety assessment とした、phase I non-randomized, open label, uncontrolled, single group assignment study が行われ、<u>2008 年 3 月までに、米国では、AADC の 10 例、GAD の 12 例、CERE-120 の 12 例にベクターが投与された. さらに GAD と CERE-120 については phase 2 study が行われている. AADC の 10 症例のうち 2 例に脳出血が生じた. このうち 1 例は無症状であった. 他の 1 例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. GAD の 12 症例では、遺伝子治療に関連した副作用はなかった (補足文献 5). また、CERE-120 の 12 症例でも問題となる副作用はなかった. (補足文献 7)</u></p>	論文が発表されたため
表 (18 ページ)	別添 1	別添 1	

9 遺伝子治療臨床研究の実施計画
 (1) 遺伝子治療臨床研究を含む全体の治療計画
 9-(1)-2
 AAV-hAAD-2 の投与方法
 (20 ページ) から 8 行目)

進行期パーキンソン病患者の線条体 (被殻) に、定位脳手術の手法によって AAV-hAAD-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-hAAD-2 の注入量は全体で 200 μ L (第 1 群) または 600 μ L (第 2 群) とし、被殻内の 4 個所に分けて注入する。具体的には片側の被殻あたり 2 個所、両側で計 4 個所に各々 50 μ L (第 1 群) または 150 μ L (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 3×10^{11} vg とし、第 2 群では第 1 群の 3 倍量である 9×10^{11} vg を注入する。具体的な注入法は表 2 に示す。なお、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。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。

表 2 バクターの群別投与量

群	症例数	総用量 (vg)	注入速度 (μ L/min)
1	3	3×10^{11}	1
2	3	9×10^{11}	3

(5) 遺伝子治療臨床研究の実施方法
 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
 D. 有効性および安全性の安全・効果

群馬大学大学院 医学研究科 脳神経内科
 助教授 田中 真

進行期パーキンソン病患者の線条体 (被殻) に、定位脳手術の手法によって AAV-hAAD-2 を注入する。対象患者は 6 例を予定している。AAV-hAAD-2 の注入量は全体で 200 μ L とし、被殻内の 4 個所に分けて注入する。具体的には片側の被殻あたり 2 個所、両側で計 4 個所に各々 50 μ L を注入する。注入量 (vector genomes : vg) は 1 症例あたり 3×10^{11} vg とする。

表 2 バクターの投与量

群	症例数	総用量 (vg)	注入速度 (μ L/min)
1	6	3×10^{11}	1

医療法人育成会 篠塚病院 北関東神経疾患センター 田中 真

米国における実施計画の変更による

所属、職名の変更による

評価・適応判定部
会
(33 ページ、下か
ら 9 行目)

(6)米国における類
似の計画との関連
(34 ページ、下か
ら 3 行目)

表中 (35 ページ中
ほど)

注 3:
(36 ページ、16 行
目)

本研究と UCSF で実施中の遺伝子治療臨床
研究では、Avigen 社において 2004 年 11 月に
作製された同一ロットの AAV-hAADC-2 (1.5
×10¹² vg/ml、vg/infectious unit ratio=12、注
1) を使用し、共通の臨床評価項目について評
価を行う。本研究では、UCSF の研究の第 2 群、
第 3 群に相当する 3×10¹¹、9×10¹¹ vg の投与
量を設定している。

試験開始 日	自治医科大学	UCSF
試験実施 予定期間	最終登録症例にベク ターを投与後 9 ヶ月 間 (注 2)	2004 年 12 月 16 日 最終登録症例にベク ターを投与後 5 年間
ベクター 投与量	3×10 ¹¹ 、 <u>9×10¹¹ vg</u>	9×10 ¹⁰ 、3×10 ¹¹ 、 <u>9×10¹¹ vg</u>
登録予 定症例	<u>各群 3 例、合計 6 例</u>	各群 5 例、合計 <u>15</u> 例 (注 3)

UCSF の臨床研究では 2007 年 8 月までに低
用量群の 5 例と中用量群の 4 例の合計 9 例に投
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ルになっ
ていたが、現在はその制限はない。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。

本研究と UCSF で実施中の遺伝子治療臨床
研究では、Avigen 社において 2004 年 11 月に
作製された同一ロットの AAV-hAADC-2 (1.5
×10¹² vg/ml、vg/infectious unit ratio=12、注
1) を使用し、共通の臨床評価項目について評
価を行う。本研究では、UCSF の研究の第 2 群
に相当する 3×10¹¹ vg の投与量を設定してい
る。

試験開始 日	自治医科大学	UCSF
試験実施 予定期間	<u>2007 年 5 月 7 日</u> 最終登録症例にベク ターを投与後 9 ヶ月 間 (注 2)	2004 年 12 月 16 日 最終登録症例にベク ターを投与後 5 年間
ベクター 投与量	3×10 ¹¹	9×10 ¹⁰ 、3×10 ¹¹
登録予 定症例	6 例	各群 5 例、合計 <u>10</u> 例 (注 3)

UCSF の臨床研究では 2008 年 3 月までに第
1 群(9×10¹⁰vg)の 5 例と第 2 群(3×10¹¹vg)の 5
例の合計 10 例に投与された。当初は、さらに
高用量の第 3 群 9×10¹¹ vg の 5 例にも投与する
プロトコルであったが、第 2 群までの 10 例
の結果から第 2 群の用量でも効果が期待できる
と Genzyme 社が判定し、第 3 群は実施せずに

米国における実施計画
の変更による

<p>(実施計画に添付すべき資料) 1 研究者の略歴および研究業績 (41 ページ下から14行目)</p>	<p>藤本健一 (中略)</p>	<p><u>より多くの症例による第2相臨床試験へ移行する計画に変更になった。</u></p>	<p>職名および所属機関の名称、役職の変更による</p>
<p>(42 ページ下から18行目)</p>	<p>加藤正哉 (中略)</p>	<p>藤本健一 (中略) <u>2007年 自治医科大学神経内科准教授</u></p>	<p>加藤正哉 (中略) <u>2007年 自治医科大学救急医学講座准教授</u></p>
<p>(43 ページ 1行目)</p>	<p>久米晃啓 (中略)</p>	<p>久米晃啓 (中略) <u>2007年 自治医科大学准教授 (遺伝子治療部)</u></p>	<p>久米晃啓 (中略) <u>2007年 自治医科大学准教授 (遺伝子治療部)</u></p>
<p>(43 ページ下から12行目)</p>	<p>村松慎一 (中略)</p>	<p>村松慎一 (中略) <u>2007年 自治医科大学神経内科准教授</u></p>	<p>村松慎一 (中略) <u>2007年 自治医科大学神経内科准教授</u></p>
<p>(44 ページ上から17行目)</p>	<p>池口邦彦 (中略)</p>	<p>池口邦彦 (中略) <u>2007年 自治医科大学神経内科准教授</u></p>	<p>池口邦彦 (中略) <u>2007年 自治医科大学神経内科准教授</u></p>
<p>(46 ページ上から17行目)</p>	<p>川上忠孝 (中略)</p>	<p>川上忠孝 (中略) <u>2007年 自治医科大学神経内科講師</u></p>	<p>川上忠孝 (中略) <u>2007年 自治医科大学神経内科講師</u></p>

<p>(47 ページ上から 2 行目)</p> <p>4 その他必要な資料</p> <p>(2)類似の遺伝子治療臨床研究の成果 (56 ページ、下から 16 行目)</p>	<p>佐藤俊彦 (中略)</p> <p>結果は論文としては未発表であるが、<u>Neurologix の発表によると安全性に問題がなかった。第 I 相試験というところで治療効果については言及していない。</u></p> <p>第 2 のプロトコルは、UCSF で行われている <u>Avigen</u> 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。<u>2004 年 12 月 16 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 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} vector genome の AAV-hAADC2 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 (今のところ、有効性・安全性についての正式な発表はまだない)。</u></p> <p>第 3 のプロトコルは、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、Creregene 社により UCSF で行われている 2×10^{11} の低用量群と、8×10^{11} vector genome の高用量群の各群 6 例を予定している。<u>2006 年 4 月までに低用量群の 6 例に遺伝子導入が行われ、2-17 ヶ月間の観察期間に</u></p>	<p>佐藤俊彦 (中略)</p> <p><u>2008 年 医療法人 DIC 宇都宮セントラルクリニック理事</u></p> <p><u>2007 年 6 月に公表された論文 (補足文献 5) によると、安全性に問題はなかった。12 ヶ月後の UPDRS motor rating で off 時に 24%、on 時に 27% の改善が認められた。また、FDG-PET で淡蒼球内節と視床 VL 核における FDG の取込み減少と大脳皮質運動野の取込みの増加が認められた。2008 年 4 月時点で第 2 相臨床試験が実施されている。</u></p> <p>第 2 のプロトコルは、UCSF で行われている <u>Genzyme</u> 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。<u>第 1 群では総量 9×10^{10} vg、第 2 群では総量 3×10^{11} vg の AAV-hAADC2 を両側の被殻に注入する。2004 年 12 月 16 日に第 1 例が開始され、2006 年 5 月までに第 1 群の 5 症例に注入、続いて 2008 年 3 月までに第 2 群の 5 症例の合計 10 例に遺伝子導入が行われた。第 1 群までの結果では、術後 6 ヶ月時点で UPDRS motor rating の off 時に平均 14 ポイントの改善が認められ、FMT-PET では平均 30% の FMT の取込みの増加が認められた (補足文献 6)。第 1 群の 1 例と第 2 群の 1 例で脳出血が認められた。2008 年 4 月時点では、当初予定していた高用量の第 3 群は実施せずに第 2 相臨床試験に移</u></p>	<p>論文が発表されたため</p>
--	--	--	-------------------

おいて副作用は認められていない。

行する予定となっている。

第3のプロトコルは、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、Creogene 社により UCSF で行われている。2×10¹¹の低用量群と、8×10¹¹ vector genome の高用量群の各群6例の合計12例について実施された。2008年4月に公表された論文(補足文献7)によると、問題となる副作用はなかった。術後12ヶ月の時点で UPDRS motor rating の off 時に平均14ポイントの改善が認められた。FDG-PET で有意な変化はなかった。2008年4月時点で第2相臨床試験が実施されている。

補足文献
(62 ページ下から
6 行目)

論文が発表されたため

6) Eberling JL, Jagust WJ, Christine CW, Starr P, Larson P, Bankiewicz KS, Aminoff MJ. Results from a phase I safety trial of hAADC gene therapy for Parkinson disease. Neurology. 2008 Apr 9; [Epub ahead of print]
7) Marks WJ Jr, Ostrem JL, Verhagen L, Starr PA, Larson PS, Bakay RA, Taylor R, Cahn-Weiner DA, Stoessl AJ, Olanow CW, Bartus RT. Safety and tolerability of intraputaminatal delivery of CERE-120 (adeno-associated virus serotype 2-neurturin) to patients with idiopathic Parkinson's disease: an open-label, phase I trial. Lancet Neurol. 7(5):400-8, 2008.

患者説明文書における変更点

『文書名』 修正項目 (ページ)	変更前	変更後	変更理由
『参加のしおり』 患者説明文書 6. パーキンソン 病遺伝子治療臨床 研究の海外での状 況 (11 ページ、12 行 目)	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</u> までに合計 <u>9</u> 人の治療が行われました。	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>2008 年 3 月</u> までに合計 <u>10</u> 人の治療が行われました。	論文が発表されたため
(12 ページ、2 行 目)	<u>2006 年 4 月</u> までに <u>6</u> 人の患者さんに行われています。 <u>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。</u>	<u>2007 年 4 月</u> までに <u>12</u> 人の患者さんに行われています。 <u>症状の軽減が認められ、問題となる副作用はなかったと報告されています。</u>	
(12 ページ、7 行 目)	当初、1 人の患者さんに注入してから 4 ヶ月間以上の間隔をおいてから、次の患者さんに注入するという慎重な計画で実施されましたが、 <u>上述したように AAV ベクターを使用した GAD あるいはニューロトロリンの遺伝子治療でも副作用がないことから、<u>今後</u>、あなたに注射するのと同じ量のベクターを使用した研究に<u>進む予定</u>です。</u>	当初、1 人の患者さんに注入してから 4 ヶ月間以上の間隔をおいてから、次の患者さんに注入するという慎重な計画で実施されました。 <u>その後</u> 、 <u>上述したように AAV ベクターを使用した GAD あるいはニューロトロリンの遺伝子治療でも副作用がないことから、あなたに注射するのと同じ量のベクターを使用した研究が行われ、これまで合計 10 名の患者さんに注入されています。</u>	

<p>表中 (12 ページ)</p>	<table border="1"> <tr> <td>実施施設名</td> <td>自治医科大学</td> <td>UCSF</td> </tr> <tr> <td>試験開始日</td> <td></td> <td>2004年12月16日</td> </tr> <tr> <td>試験実施予定期間</td> <td>ベクターを投与後、9ヶ月間</td> <td>ベクターを投与後、5年間</td> </tr> <tr> <td>ベクター投与量</td> <td>3×10^{11}、<u>9×10^{11}</u></td> <td>9×10^{10}、3×10^{11}、<u>9×10^{11}</u></td> </tr> <tr> <td>予定人数</td> <td><u>各群3人、合計6人</u></td> <td>各群5人、合計<u>15人</u></td> </tr> </table>	実施施設名	自治医科大学	UCSF	試験開始日		2004年12月16日	試験実施予定期間	ベクターを投与後、9ヶ月間	ベクターを投与後、5年間	ベクター投与量	3×10^{11} 、 <u>9×10^{11}</u>	9×10^{10} 、 3×10^{11} 、 <u>9×10^{11}</u>	予定人数	<u>各群3人、合計6人</u>	各群5人、合計 <u>15人</u>	<p>治療用ベクターは1ヶ所につき $50 \mu\text{l}$ (1 ml の $1/20$ の量) <u>または $150 \mu\text{l}$</u> 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ゆっく行きます。具体的には専用のポンプを使って1分間に $1 \sim 3 \mu\text{l}$ の速さで注射します。計4ヶ所に注射することになり、手術全体にかかる時間は約8時間です。</p> <p>治療用ベクターは既に米国で行われている臨床研究と同等量を注射します。治療効果が最も期待できて安全な治療用ベクターの量は現時点ではまだわかりませんので、使用する治療用ベクターの量は2段階を予定しています。最初の3人の患者さんには 3×10^{11} ベクター量、次の3人には 9×10^{11} ベクター量を注入します。あなたはこの臨床研究の () 番目の患者さんです。 ($\times 10$) ベクター量を注入する予定です。</p>
実施施設名	自治医科大学	UCSF															
試験開始日		2004年12月16日															
試験実施予定期間	ベクターを投与後、9ヶ月間	ベクターを投与後、5年間															
ベクター投与量	3×10^{11} 、 <u>9×10^{11}</u>	9×10^{10} 、 3×10^{11} 、 <u>9×10^{11}</u>															
予定人数	<u>各群3人、合計6人</u>	各群5人、合計 <u>15人</u>															
<p>7. 臨床研究の具体的な方法 C. 線条体への治療用ベクターの注射 (17 ページ、8 行目)</p>	<table border="1"> <tr> <td>実施施設名</td> <td>自治医科大学</td> <td>UCSF</td> </tr> <tr> <td>試験開始日</td> <td></td> <td>2004年12月16日</td> </tr> <tr> <td>試験実施予定期間</td> <td>ベクターを投与後、9ヶ月間</td> <td>ベクターを投与後、5年間</td> </tr> <tr> <td>ベクター投与量</td> <td>3×10^{11}、<u>9×10^{11}</u></td> <td>9×10^{10}、3×10^{11}、<u>9×10^{11}</u></td> </tr> <tr> <td>予定人数</td> <td><u>各群3人、合計6人</u></td> <td>各群5人、合計<u>15人</u></td> </tr> </table>	実施施設名	自治医科大学	UCSF	試験開始日		2004年12月16日	試験実施予定期間	ベクターを投与後、9ヶ月間	ベクターを投与後、5年間	ベクター投与量	3×10^{11} 、 <u>9×10^{11}</u>	9×10^{10} 、 3×10^{11} 、 <u>9×10^{11}</u>	予定人数	<u>各群3人、合計6人</u>	各群5人、合計 <u>15人</u>	<p>治療用ベクターは1ヶ所につき $50 \mu\text{l}$ (1 ml の $1/20$ の量) <u>または $150 \mu\text{l}$</u> 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ゆっく行きます。具体的には専用のポンプを使って1分間に $1 \sim 3 \mu\text{l}$ の速さで注射します。計4ヶ所に注射することになり、手術全体にかかる時間は約8時間です。</p> <p>治療用ベクターは既に米国で行われている臨床研究と同等量を注射します。治療効果が最も期待できて安全な治療用ベクターの量は現時点ではまだわかりませんので、使用する治療用ベクターの量は2段階を予定しています。最初の3人の患者さんには 3×10^{11} ベクター量、次の3人には 9×10^{11} ベクター量を注入します。あなたはこの臨床研究の () 番目の患者さんです。 ($\times 10$) ベクター量を注入する予定です。</p>
実施施設名	自治医科大学	UCSF															
試験開始日		2004年12月16日															
試験実施予定期間	ベクターを投与後、9ヶ月間	ベクターを投与後、5年間															
ベクター投与量	3×10^{11} 、 <u>9×10^{11}</u>	9×10^{10} 、 3×10^{11} 、 <u>9×10^{11}</u>															
予定人数	<u>各群3人、合計6人</u>	各群5人、合計 <u>15人</u>															
<p>米国における実施計画の変更による</p>	<table border="1"> <tr> <td>実施施設名</td> <td>自治医科大学</td> <td>UCSF</td> </tr> <tr> <td>試験開始日</td> <td><u>2007年5月7日</u></td> <td>2004年12月16日</td> </tr> <tr> <td>試験実施予定期間</td> <td>ベクターを投与後、9ヶ月間</td> <td>ベクターを投与後、5年間</td> </tr> <tr> <td>ベクター投与量</td> <td>3×10^{11}</td> <td>9×10^{10}、3×10^{11}</td> </tr> <tr> <td>予定人数</td> <td>6人</td> <td>各群5人、合計<u>10人</u></td> </tr> </table>	実施施設名	自治医科大学	UCSF	試験開始日	<u>2007年5月7日</u>	2004年12月16日	試験実施予定期間	ベクターを投与後、9ヶ月間	ベクターを投与後、5年間	ベクター投与量	3×10^{11}	9×10^{10} 、 3×10^{11}	予定人数	6人	各群5人、合計 <u>10人</u>	<p>治療用ベクターは1ヶ所につき $50 \mu\text{l}$ (1 ml の $1/20$ の量) 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ゆっく行きます。具体的には専用のポンプを使って1分間に $1 \mu\text{l}$ の速さで注射しますので、1ヶ所につき50分かかります。計4ヶ所に注射するのに3時間20分かかります。手術全体にかかる時間は約8時間を予定しています。</p> <p>治療用ベクターは既に米国で行われている臨床研究と同等量の <u>3×10^{11} ベクター量</u> を注射します。</p>
実施施設名	自治医科大学	UCSF															
試験開始日	<u>2007年5月7日</u>	2004年12月16日															
試験実施予定期間	ベクターを投与後、9ヶ月間	ベクターを投与後、5年間															
ベクター投与量	3×10^{11}	9×10^{10} 、 3×10^{11}															
予定人数	6人	各群5人、合計 <u>10人</u>															

遺 伝 子 治 療 臨 床 研 究 重 大 事 態 等 報 告 書

平成 20 年 6 月 25 日

厚生労働大臣 殿

実 施 施 設	所 在 地	神奈川県相模原市北里 1 丁目 15 番 1 号 (郵便番号 228-8555)	
	名 称	北里大学病院	電話番号 042-778-8111 (代表) FAX 番号 042-778-9371
	代 表 者 役職名・氏名	病院長 藤井 清孝	

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
前立腺癌に対する Herpes Simplex Virus-thymidine kinase 遺伝子発現アデノウイルスベクター及びガンシクロビルを用いた遺伝子治療臨床研究	北里大学医学部・泌尿器科学・教授 (北里大学病院泌尿器科科長) 馬 場 志 郎