

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14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 カ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、可能なかぎ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 カ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。

