

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。なお適切なり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と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	<p>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、その科学的小および倫理的妥当性について承認されている。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>3) 海外で実施中の類似の遺伝子治療臨床研究の成果</p> <p>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。</p> <p>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。1×10¹¹、3×10¹¹、1×10¹² 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。</p> <p>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 9×10¹⁰ 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。</p> <p>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。2×10¹¹ vg</p>
----	---

の低用量群と 8×10^{11} vg の高用量群の各群 6 例を予定している。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おいて副作用は認められていない。

導入遺伝子	Aromatic L-amino acid decarboxylase (AADC)	Glutamic acid decarboxylase (GAD)	Neurturin (CERE-120)
遺伝子の性状	ドパミン合成系の酵素	抑制性神経伝達物質 GABA の合成酵素	神経栄養因子
ベクター投与量	低用量群 9×10^{10} 中用量群 3×10^{11} 高用量群 9×10^{11} (vector genomes)	低用量群 3.5×10^9 中用量群 1.0×10^{10} 高用量群 3.5×10^{10} (particles)	低用量群 2×10^{11} 高用量群 8×10^{11} (vector genomes)
予定症例数	15 (各群 5)	12 (各群 4)	12 (各群 6)
投与経路	定位脳手術	定位脳手術	定位脳手術
投与部位	両側の被殻	片側の視床下核	両側の被殻
評価	臨床症状 (UPDRS, 患者日記, GDS, MMSE, Hoehn & Yahr) FMT-PET, MRI	臨床症状 (CAPIT, UPDRS) FDG-PET	臨床症状 (UPDRS, 患者日誌など) ^{18}F -DOPA PET
予定観察期間	5 年間 FMT-PET は、ベクター投与 1 ヶ月後と 6 ヶ月後	1 年間	1 年間
2006 年 4 月に米国神経学会 (AAN) で公表された結果	低用量群の 3 名に遺伝子導入を行った。それぞれ術後 1, 3, 6 ヶ月の時点で、患者日記による評価で症状の改善がみられた。FMT-PET では、平均 15% の FMT の取り込みの増加が認められた。術後すぐに軽快した頭痛があったが、重篤な副作用は認めていない。	12 症例に遺伝子導入完了。 11 例で 6 ヶ月後の評価まで終了。安全性に問題はなかった。FDG-PET で、期待された効果 (淡蒼球内節と視床 VL 核における FDG の取り込み減少と大脳皮質運動野の取り込みの増加) が認められた。	低用量群の 6 例に遺伝子導入を完了。2-17 ヶ月の観察期間において、副作用は認められなかった。

UPDRS: Unified Parkinson's Disease Rating Scale, GDS: Geriatric Depression Scale (Mood Assessment)

Scale -Short Form), MMSE: Mini Mental State Examination, CAPIT: Core Assessment Program for Intracerebral Transplantations, FMT: [¹⁸F] Fluoro-metatyrosine, FDG: [¹⁸F] Fluoro-deoxyglucose

本研究と UCSF で実施中の遺伝子治療臨床研究（上記第 2）では，米国 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 (1.5×10^{12} vg/ml, vg/infectious unit ratio=12) を使用し，共通の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 3×10^{11} ， 9×10^{11} vg の投与量を設定している．両研究とも，主要評価項目は安全性であり，副次評価項目は，①治療の有効性，および②AAV-hAADC-2 注入量と AADC 発現量との関係評価である．安全性の評価は，一般身体所見（バイタルサインを含む），神経学的所見，有害事象，抗パーキンソン病薬の必要量，併用薬，臨床検査について行う．①効果の判定は症状日誌，臨床的評価，服用する L-DOPA の必要量に基づいて行う．②の発現量は FMT-PET によって判定する．

両研究間では，下表に示したように被験者の選択基準などに若干の差がある．

実施施設名	自治医科大学	UCSF
研究名	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	A Phase 1 Open-label Safety Study of Intrastratial Infusion of Adeno-Associated Virus Encoding Human Aromatic L-Amino Acid Decarboxylase (AAV-hAADC-2) in Subjects with Mid- to Late-Stage Parkinson's Disease
試験開始日		2004 年 12 月 16 日
ベクター投与量	3×10^{11} ， 9×10^{11} vg	9×10^{10} ， 3×10^{11} ， 9×10^{11} vg
登録予定症例	各群 3 例，合計 6 例	各群 5 例，合計 15 例
被験者の選択基準	<ul style="list-style-type: none"> 発症年齢が 40 歳以上 UPDR スコア Part III (OFF 状態)の合計が 20-80 点 	<ul style="list-style-type: none"> 診断時年齢が 40 歳以上 UPDR スコア Part III (OFF 状態)の合計が 20-60 点
被験者の除外基準	<ul style="list-style-type: none"> MMSE で 20 点以下 3 年以内に痙攣発作の既往，抗てんかん薬を服薬中，脳波検査でてんかん性の異常を認める 重篤な薬物アレルギーの既往 過去 6 ヶ月以内に本臨床研 	<ul style="list-style-type: none"> MMSE で 26 点以下

	<p>究, 他の臨床研究, 治験のいずれかに参加したことがある</p> <ul style="list-style-type: none"> • 最近の心筋梗塞などの急性疾患あるいは管理不良な疾患を合併している • 総括責任者が本研究の対象として不適当と判断した 	
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	最終登録症例にベクターを投与後5年間
被験者のフォローアップ期間	10年間（フォローアップ期間中に重篤な有害事象が発生した場合には, 病院長から厚生労働大臣への報告を行う）	15年間

パーキンソン病以外に, 頭蓋内への2型 AAV ベクター注入を行った遺伝子治療としては, Canavan 病の小児に対して欠損した酵素の遺伝子を発現する AAV ベクターを大脳に投与した結果が最近報告され, 特段の副作用を認めることなくプロトコルが遂行されている。

囊胞性線維症の治療を目指した臨床研究では, 合計7つのプロトコルが実施されている。いずれも2型 AAV ベクターを経気道的に投与するもので, 結果が既に報告されている4つのプロトコルにおいて合計80例に対して最大で 1×10^{13} vg 相当量が使用されているが, ベクター自体の毒性による副作用は見出されていない。体内へのベクターの注入に基づく治療法としては, 血友病Bの遺伝子治療を目指して骨格筋ならびに肝臓を標的とするプロトコルが実施された。血友病Bに対して, 肝臓への遺伝子導入を行った2例で軽度の肝逸脱酵素の一過性上昇が認められたが, その他の副作用は認められていない。体内への注入を行った臨床研究はすべて第I相試験であるが, これらの報告をまとめると以下ようになる。

対象疾患	血友病B	血友病B	Canavan 病
標的組織	骨格筋	肝臓	大脳皮質
ベクター投与量	2×10^{11} 6×10^{11} 1.8×10^{12} (vg/kg)	8×10^{10} 4×10^{11} 2×10^{12} (vg/kg)	8×10^{11} 1×10^{12} (vg, 総投与量)
投与経路・ 投与部位	大腿・下腿部骨格筋への直接注入	カテーテルによる肝動脈内注入	頭蓋骨6個所を開窓し脳実質内に注入（定位脳手術）
症例数	8例	7例	10例
年齢（平均）	23-67 (39)	20-63 (34)	2.0-6.8 (4.1)

	観察期間	1年以上	1年以上 (平均2年以上)	1年以上 (平均2年以上)
	その他特記事項	5例で注入部に軽度の一過性の痛みまたは血腫。 全例で AAV キャプシドに対する中和抗体価の著明な上昇	2例で治療後に軽度の肝逸脱酵素の一過性上昇。 全例で AAV キャプシドに対する中和抗体価の著明な上昇	3例で AAV キャプシドに対する中和抗体価の軽度の上昇

	Screen *	Base line	手術	個室管理			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
	8 weeks	Day -10 ~ -1	Day 0	Day 1	Day 2	Day 3	Day 7 (注3)	Day 14 (注4)	Day 28	Day 42	Day 56	3M	4M	5M	6M	7M	8M	9M	10M	11M	12M
一般身体所見	○	○	○				○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
神経所見	○	○	○				○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
UPDRS (注2)	◎	◎						○	◎		○	◎			◎						◎
Hoehn&Yahr	○								○		○				○						
MMSE, GDS	○														○						
服用薬の確認	○	○	○				○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
症状日誌の確認	○	○							○		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
有害事象の有無		○	○				○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
PET scan		○							○						○						
頭部MRI		○	○						○	○					○						
血液	○						○	○	○			○			○						○
凝固		○																			
生化学	○						○	○	○			○			○						○
PMBC	○							○	○			○			○						
AAV 抗体	○							○							○						
PCR (血清) (注1)	○			○	○	○	(○)	(○)	(○)	(○)	(○)	(○)	(○)	(○)	(○)	(○)	(○)	(○)	(○)	(○)	(○)
尿検査		○						○							○						

* 全ての臨床検査は Screening 評価の時に実施する (心電図も含む)。

注1. PCR に関しては Day 7 以降は連続 3 検体が陰性になるまで採取を継続する。

注2. ○: on で part II と III のみ評価, ◎: on で part I ~ IV, off で part II と III (part III はそれぞれビデオ撮影)。

注3. PCR 陽性のときは個室管理を継続する。

注4. 術後 2 週間まで入院予定。

評価スケジュール 2～5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
一般身体 所見	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
神経所見	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
UPDRS (注2)				⊙				⊙				⊙				⊙
服用薬の 確認	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
症状日誌の 確認	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
有害事象の 有無	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
血液				○				○				○				○
生化学				○				○				○				○
PCR (血清) (注1)	(○)	(○)	(○)	(○)	(○)	(○)	(○)	(○)	(○)	(○)	(○)	(○)	(○)	(○)	(○)	(○)

注1. PCRに関しては連続3検体が陰性になるまで採取を継続する。

注2. ○: onで part II と III のみ評価, ⊙: onで part I ~ IV, offで part II と III (part IIIはそれぞれビデオ撮影)。

なお、血液検査、凝固検査、生化学検査に含まれる項目は、次に示すとおりである。

血液検査

赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、MCV、MCH、MCHC、
白血球数、好中球数、リンパ球数、単球数、好酸球数、好塩基球数、血小板数

凝固検査

PT、aPTT、INR、フィブリノゲン

生化学検査

BUN、クレアチニン、Na、K、Cl、Mg、P、Ca、血糖、総タンパク、アルブミン、
総ビリルビン、GOT (AST)、GPT (ALT)、Al-P、GGT (γGTP)