

一般身体所見（バイタルサインを含む）、神経所見  
UPDRS の評価 ON で part I～IV、OFF で part II と III（part III はそれぞれビデオ撮影）  
服薬中の抗パーキンソン病薬、その他の併用薬、症状日誌の確認、有害事象  
臨床検査（血液、生化学）

<4年目の経過観察開始>

評価 24 (Month 39 ± 14 days)

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、症状日誌の確認、有害事象

評価 25 (Month 42 ± 14 days)

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、症状日誌の確認、有害事象

評価 26 (Month 45 ± 14 days)

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、症状日誌の確認、有害事象

評価 27 (Month 48 ± 14 days)

一般身体所見（バイタルサインを含む）、神経所見  
UPDRS の評価 ON で part I～IV、OFF で part II と III（part III はそれぞれビデオ撮影）  
服薬中の抗パーキンソン病薬、その他の併用薬、症状日誌の確認、有害事象  
臨床検査（血液、生化学）

<5年目の経過観察開始>

評価 28 (Month 51 ± 14 days)

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、症状日誌の確認、有害事象

評価 29 (Month 54 ± 14 days)

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、症状日誌の確認、有害事象

評価 30 (Month 57 ± 14 days)

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、症状日誌の確認、有害事象

評価 31 (Month 60 ± 14 days)

一般身体所見（バイタルサインを含む）、神経所見  
UPDRS の評価 ON で part I～IV、OFF で part II と III（part III はそれぞれビデオ撮影）

服薬中の抗パーキンソン病薬、その他の併用薬、症状日誌の確認、有害事象  
臨床検査（血液、生化学）

## 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

ベクターの投与が炎症反応を惹起し、発熱などの全身症状や脳浮腫による痙攣や意識障害を招来する可能性は低いと考えられるが完全には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、発熱に対しては解熱剤を、痙攣に対しては抗痙攣薬を、意識障害に対してはグリセオール等の脳浮腫治療薬を適切に使用して重篤な続発症に陥るのを予防する。

AAV-hAADC-2 ベクターの投与により、ウィルスカプシドに対する免疫反応が生じる可能性がある。その場合には、ベクター再投与の際に治療遺伝子の発現に影響が生じるおそれがあり、以降の AAV を使った治療の対象から除外されることも考えられる。

AAV ベクターが患者細胞の染色体に組み込まれる可能性は否定できないが、その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ことは考えにくい、その可能性を完全に否定することはできない。患者には避妊するよう指導し、将来子供をもうけることを希望する患者には、治療前に精子を凍結保存しておくようカウンセリングを行う。

### 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。全ての定位脳手術における手術合併症の報告は、5%以下で、出血、感染および麻酔の合併症が主である<sup>54)</sup>。

頭蓋内出血：cannula の刺入経路に血管があれば、それを傷つけて出血する危険がある。その可能性は2~3%と報告<sup>55)</sup>されているが、その大半は無症候性の小さい出血である。しかし稀に麻痺などの重篤な神経脱落症状を残す危険もゼロではない。液体の遺伝子溶液を注入する操作は、通常の定位脳手術で行われる熱凝固や生検などに比して出血を来す可能性は低いと思われる。被殻で出血が起こり、中等度以上の血腫を形成した場合、対側の運動麻痺を起こす可能性がある。また被殻に到達するまでの経路は主に前頭葉であるが、この領域では出血が起こっても神経症状や後遺症を出すことは少ない。前頭葉内で中等度以上の出血が起こったときにみられる可能性のある症状は、注意力の障害、感情の障害、意欲の障害、記憶障害、運動性失語、構音障害、運動麻痺などである。出血の部位にかかわらず、万一後遺症を残す可能性があるほどの出血を来した場合は、この遺伝子治療を中断して、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する。

感染：治療用ベクターを溶かした液は完全に無菌であり、感染の危険は極めて低いと考えられる。ただし皮膚を切開し、頭蓋骨に穴をあける操作自体が、術後に髄膜炎などの感染症を引き起こす危険性は低い、完全に否定できない。そこで定位脳手術の際に、通常の脳神経外科手術時に行われている抗生物質の予防投与を行う。

麻酔の副作用・合併症：全身麻酔の副作用と合併症については、担当する麻酔科医より説明を行い、別途麻酔についての承諾書を頂く。

上記以外にも手術に関係して、予想し得ない重篤な副作用が現れる可能性がある。有害事象の一部は個体差によるものが考えられるが、予想し得ない副作用の中には回復不可能なものも含まれる可能性が

ある。副作用が生命に影響をおよぼしたり、重篤な後遺症を残す可能性がある場合は本研究を中断し、外科的治療を含む適切な処置を優先する。

## 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

### A. 安全性の評価

有害事象とは、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、被験者に生じたあらゆる好ましくない医療上の出来事を指す。本研究との因果関係の有無は問わない。有害事象の症状、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。被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施設内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から48時間以内に、臨床研究終了後の期間も含めて、実施施設の長を介して厚生労働省に連絡することとする。遺伝子治療臨床研究の実施に影響をおよぼすおそれがある情報を得た場合にも、速やかに厚生労働省に報告を行う。

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または追跡調査用紙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。

AVIGEN, INC. CLINICAL RESEARCH AGREEMENT および Genzyme からの契約継続の証明書（資料1）によって、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。

#### a. 程度

「医薬品等の副作用の重篤度分類基準（平成4年6月29日 薬安第80号）」（付録参照）および以下の基準を参考とし軽度、中等度、高度の3段階で判定する。

程度	判定基準（参考）
軽度	一過性で容易に耐えられる、あるいは日常生活に支障とならない程度のもの
中等度	日常生活に支障を来す程度のもの
高度	日常生活を不可能にする程度のもの

#### b. 因果関係

被験薬との因果関係は被験者の状態、既往歴、併用薬剤および発症の時間的關係などを考慮し、以下の4段階で判定する。因果関係が否定できないもの、すなわち①～③と判定されたものを「副作用」として取り扱う。また、いずれの場合も、判定した根拠を症例報告書のコメント欄に記入する。

因果関係	判定基準(参考)
明らかに関連あり	被験薬投与と時間的に明白な関係があり、その被験薬に既知(基礎実験および今までの臨床試験)の反応を示す場合
多分関連あり	被験薬投与と時間的に明白な関係があり、その被験薬の薬理作用から予想される反応を示し、かつ被験者の既往などの要因が否定され、被験薬との関連性が否定できない場合
関連ないともいえない	被験薬投与と時間的に明白な関係があり、被験者の既往などの本剤以外の要因も推定されるが、被験薬による可能性も除外できない場合
関連なし	被験薬投与と時間的に関係がないと判断される場合、または被験薬に関連ないとする情報がある場合

c. 経過

有害事象(症状および臨床検査値異常変動)の経過は、以下の5段階で判定する。

経過	判定基準(参考)
消失	症状の消失、検査値の正常化あるいは投与前値への回復が認められたもの
軽快	程度が軽減したもの、あるいは症状に改善傾向が認められたもの
不変	症状や検査値に変化がないもの
悪化	症状や検査値の増悪があるもの
追跡不能	消失または軽快することなく追跡不能となった場合

d. 重篤な有害事象

次の場合は「重篤な有害事象」と判定する。

- i) 死に至るもの
- ii) 生命を脅かすもの
- iii) 治療のため入院または入院期間の延長が必要となるもの
- iv) 永続的または顕著な障害・機能不全に陥るもの
- v) 先天異常を来すもの
- vi) その他、患者にとって著しく有害なことが示唆されるもの

B. 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施設内遺伝子治療臨床研究審査委員会に報告し、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、障害若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

#### C. 臨床研究への参加取りやめおよび脱落基準

本研究では、治療は1回の定位脳手術による脳内注入であるため、治療行為自体の中止はできない。治療後の観察期間に①被験者から参加取りやめの申し出があった場合、②再三の連絡にもかかわらず被験者が来院しなくなったときなど、被験薬投与終了後の調査・観察および検査が実施不能となった場合や、③他の治療への変更を必要とした場合、④有害事象（AAV-hAADC-2 投与との因果関係がないものを含む）が発現し、総括責任者またはその他の研究者が観察を中止すべきと判断した場合には、観察中止日およびその理由を症例報告書に記入する。なお、有害事象の発現など安全性に問題が生じ中止した場合には、総括責任者またはその他の研究者は速やかに適切な処置を行い、被験者の安全が確認されるまで追跡調査を行う。

#### D. 有効性および安全性の安全・効果評価・適応判定部会

有効性および安全性の判定を客観的に行うため、第三者が入る有効性および安全性の判定検討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する。当該部会の名称、構成員は下記のとおりとする。

名称：自治医科大学附属病院遺伝子治療臨床研究審査委員会 安全・効果評価・適応判定部会

委員：自治医科大学 地域医療学センター 地域医療学部門 教授 梶井英治、

自治医科大学 副医学部長 病態生化学部門 教授 富永眞一、

自治医科大学 大宮医療センター 神経内科 教授 植木 彰、

自治医科大学 臨床薬理学部門 教授 藤村昭夫、

自治医科大学 分子病態治療研究センター ゲノム機能研究部 教授 間野博行、

群馬大学大学院 医学研究科 脳神経内科 助教授 田中 真。

当該部会は被験者登録時に被験者の適格性を確認するとともに、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、有効性および安全性を判定し、第2群（増量群）への移行の可否についての意見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に提出する。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。

- a. 9-(5)-⑥-B 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
- b. 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（日常生活に支障を来す程度のもの）以上の有害事象が発生した場合（参照：9-(5)-⑥-A-a. 程度、9-(5)-⑥-A-b. 因果関係）。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。

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。

#### E. 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) の判定に当たっては、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 被験者の安全性確保および健康被害補償

##### A. 安全性確保

- a. 安全性を確保するために、遺伝子導入は入院して行い、その後も 14 日間入院して経過観察を密に行う計画である。
- b. さらに、本実施計画書の 9-(5)-⑤「予測される副作用およびその対処方法」に則って適切に対応する。

##### B. 健康被害補償：本臨床研究に関連して副作用等、本臨床研究と因果関係を有する健康被害が生じた場合の補償に関しては以下のように対応する。

- a. 急性期および症状が固定または治癒するまでの治療費、検査費、入院費は本研究グループが負担する。ただし、治療後最長 1 年までとする。
- b. 医療費以外の実費や、副作用等による症状が固定した後の治療費を含む費用については補償しない。
- c. a、b は他の医療機関で治療された場合にも適用する。

#### ⑧ 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）は、別に定める。

#### (6) 米国における類似の計画との関連

今回申請している臨床研究は、米国カリフォルニア大学サンフランシスコ校 (UCSF) と自治医大がジョイントして多施設共同臨床研究として実施するものではない。ただし、Genzyme 社を含めた 3 者 (UCSF、Genzyme 社、自治医大) が情報交換をしながら密接な連携を図り、限られた数の被験者から安全性も含めて最大限の知見を得る。

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 ( $1.5 \times 10^{12}$  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  $3 \times 10^{11}$ 、 $9 \times 10^{11}$  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の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15日
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）	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	$3 \times 10^{11}$ 、 $9 \times 10^{11}$ vg	$9 \times 10^{10}$ 、 $3 \times 10^{11}$ 、 $9 \times 10^{11}$ vg
登録予定症例	各群3例、合計6例	各群5例、合計15例（注3）
被験者の選択基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>●発症年齢が40歳以上</li> <li>●UPDR スコア Part III（OFF 状態）の合計が20-80点</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>●診断時年齢が40歳以上</li> <li>●UPDR スコア Part III（OFF 状態）の合計が20-60点</li> </ul>
被験者の除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>●MMSE で20点以下。</li> <li>●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。</li> <li>●重篤な薬物アレルギーの既往。</li> <li>●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がある。</li> <li>●以下の管理不良な疾患を合併している。a)高度な腎障害、b)高度な肝障害、c)管理不能な糖尿病</li> <li>●総括責任者が本研究の対象として不適当と判断した。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>●MMSE で26点以下。</li> </ul>
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）	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

注1:

ベクターの力価の単位として、ゲノムコピー数の他に empty capsid 数を考慮した particle 数も使用されてきたが、導入した遺伝子の発現効率は混入する empty capsid だけでなく、2 本鎖 DNA への変換効率などの要因にも影響されることから、実際に遺伝子を発現させたときの効率を測定した infectious unit が使用されるようになっている。本研究で使用する AAV-hAADC-2 の vg/infectious unit 比は 12 であり、empty capsid の混入の多い AAV ベクターでは、この比の値は数 100 以上になることから、本ベクターでは empty capsid の混入は殆どないと推察される。

注 2 :

本研究では、有効性および安全性にかかわる最終評価は最終登録症例にベクターを投与した 6 ヶ月後、FMT-PET を含む評価が全て終了した時点に行う。終了報告書作成に要する期間 (3 ヶ月) を考慮し、実施予定期間は最終登録症例にベクターを投与した 9 ヶ月後とした。

注 3 :

UCSF の臨床研究では 2005 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。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。

## 10 患者のプライバシー保護と秘密の保全

患者のプライバシー保護と秘密の保全に関しては、「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。以下、これらの文書から要点となる事項を転記する。

### (1) 実施施設での安全管理措置

- ① 自治医科大学附属病院は、個人情報の適切な管理を図るため、次の各号に掲げる管理者等を置く。
  - A 個人情報保護管理者
  - B 個人情報保護管理補助者
  - C 個人情報保護取扱責任者
- ② 自治医科大学附属病院は、個人情報の適切な取扱いに関する事項を審議するため、附属病院個人情報保護検討委員会を置く。
- ③ 個人情報の安全管理措置として、物理的・人的・技術的な安全管理措置を講じることとする。
  - A 物理的安全管理措置：個人情報を保管している部屋には必ず施錠する。ファイル・台帳・MO 等は鍵のついた棚や書庫、机の引き出し、金庫などに保管し施錠する。
  - B 人的安全管理措置：個人の所有するパソコン、MO、ノートなどの記録媒体には個人情報を登録しない。やむを得ない事情により個人のパソコン等に個人情報を登録するときは、「個人のパソコン等への個人情報登録許可申請書」に必要事項を記載し、管理者に申請し許可を得ることとする。個人のパソコン等に個人情報を登録するときはできるだけ匿名化を図る。
  - C 技術的安全管理措置：個人情報を保管したパソコン、システム等については、ファイヤウォール、ウイルス対策ソフト等の安全管理措置を講じる。
- ④ 自治医科大学附属病院は、患者等から得た個人情報をあらかじめ本人の同意を得ないで第三者に提供してはならない。ただし、次のいずれかに該当するときはこの限りではない。

- A 法令に基づくとき。
  - B 人の生命、身体または財産の保護のために必要がある場合であって本人の同意を得ることが困難であるとき。
  - C 公衆衛生の向上または児童の健全な育成の推進のために特に必要がある場合であって、本人の同意を得ることが困難であるとき。
  - D 国の機関若しくは地方公共団体またはその委託を受けた者が法令の定める事務を遂行することに対して協力する必要がある場合であって本人の同意を得ることにより当該事務の遂行に支障をおよぼすおそれがあるとき。
  - E 患者への医療の提供に必要であり、かつ、個人情報の利用目的として院内掲示等により患者等に明示してあるとき。
- ⑤ 自治医科大学附属病院は、個人情報または個人情報が記録されている媒体を廃棄する場合には、復元または判読が不可能な方法により、当該情報の消去または当該媒体の廃棄を行わなければならない。
- A 紙ファイル、台帳等の廃棄についてはシュレッダーによる廃棄または専用業者による廃棄とする。専用業者による廃棄を行うときは必ず病院職員立ち会いのもと行う。
  - B フロッピーディスク、MO等の電子記録媒体については、保存されているデータを全て消去した上で粉碎などの物理的な廃棄を行う。
- ⑥ 自治医科大学附属病院の職員および学校法人自治医科大学と雇用関係にある者で病院に勤務する職員は、個人情報を適切に取り扱い、業務上知り得た個人情報を漏洩し、または不当な目的に使用してはならない。また、その職を退いた後も同様とする。
- ⑦ 自治医科大学附属病院の職員等は、誤り、犯罪行為、システムエラー等による個人情報の漏洩等の事故を発見したときは直ちに取扱責任者に報告すること。取扱責任者が不在のときは、管理者または管理補助者に報告すること。
- ⑧ 自治医科大学附属病院の患者および患者の家族等の個人情報に関する取扱に関する庶務は、経営管理課が行う。

## (2) 本研究における個人情報の保護

本研究は Genzyme 社と自治医科大学との共同研究である。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。

自治医科大学においては、個人情報は、「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約定を、同社との間で文書にて締結した。

## (3) 記録の保存

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、研究の中止若しくは終了の後 10 年間保存することとする。

## 11 成績の公表の方法

- (1) 遺伝子治療臨床研究に関する指針に基づき、自治医科大学附属病院長は、遺伝子治療臨床研究に関する情報の適切かつ正確な公開に努めるものとする。
- (2) 本研究の結果は、本研究に用いた薬剤の厚生労働省への製造（輸入）販売承認申請における参考資料として使用する。なお、承認後、結果の一部を添付文書およびインタビューフォームに記載することがあるが、それ以外の目的には使用しない。また、前記の資料に公表する場合にあっても患者のプライバシーは確保される。

## 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

中野今治

- 1974年 東京大学医学部卒業
- 1975年 東京医科歯科大学第三解剖学教室助手
- 1977年 国立療養所下志津病院、厚生技官医師
- 1979年 NINCDS Research Center, NIH (Guam), fellow
- 1980年 Montefiore Medical Center, Neuropathology, fellow
- 1984年 医学博士 (東京大学)
- 1984年 国立療養所下志津病院神経内科医長、理学診療科医長
- 1988年 東京大学助教授 (医学部脳研病理)
- 1991年 東京都神経科学総合研究所 副参事研究員 (神経病理)
- 1996年 自治医科大学教授 (神経内科)

Muramatsu S, Fujimoto K, Ikeguchi K, Shizuma N, Kawasaki K, Ono F., Shen Y, Wang L-J, Mizukami H, Kume A, Matsumura M, Nagatsu I, Urano F, Ichinose H, Nagatsu T, Terao K, Nakano I, and Ozawa K: Behavioral recovery in a primate model of Parkinson's disease by triple transduction of striatal cells with adeno-associated viral vectors expressing dopamine-synthesiz in Avigens. *Hum Gene Ther* 13: 345-354, 2001.

Wang L, Muramatsu S, Lu Y, Ikeguchi K, Fujimoto K, Okada K, Mizukami H, Hanazono Y, Kume A, Urano F, Ichinose H, Nagatsu T, Nakano I, and Ozawa K.: Delayed delivery of AAV-GDNF prevents nigral neurodegeneration and promotes functional recovery in a rat model of Parkinson's disease. *Gene Ther* 9: 381-389, 2002.

Lu Y-Y, Wang L-J, Muramatsu S, Ikeguchi K, Fujimoto K, Okada T, Muzukami H, Matushita T, Hanazono Y, Kume A, Nagatsu T, Ozawa K, Nakano I: Intramuscular injection of AAV-GDNF results in sustained expression of transgenic GDNF, and its delivery to spinal motoneurons by retrograde transport. *Neuroscience Research* 45: 33-40, 2003.

Muramatsu S, Wang L-J, Ikeguchi K, Fujimoto K, Okada T, Mizukami H, Hanazono Y, Kume A, Nakano I, Ozawa K: Adeno-associated viral vectors for Parkinson's disease. *International Review of Neurobiology* 55: 205-222, 2003.

Shimazaki H, Takiyama Y, Sakoe K, Ando Y, Nakano I: A phenotype without spasticity in saccinrelated ataxia. *Neurology* 64: 2129-2131, 2005.

小澤敬也

- 1977年 東京大学医学部医学科卒業
- 1980年 自治医科大学血液医学研究部門造血発生講座助手
- 1984年 東京大学医学部第3内科助手

- 1985年 米国 NIH (CHB, NHLBI) 留学 (Fogarty Fellow)
- 1987年 東京大学医科学研究所病態薬理学研究部講師、附属病院内科講師
- 1990年 東京大学医科学研究所病態薬理学研究部助教授、附属病院内科助教授
- 1994年 自治医科大学血液医学研究部門分子生物学講座教授
- 1998年 自治医科大学血液学講座 (現 内科学講座血液学部門) 主任教授  
輸血部 (現 輸血・細胞移植部) 教授 (兼任)  
分子病態治療研究センター遺伝子治療研究部教授 (兼任)

- Muramatsu S, Fujimoto K, Ikeguchi K, Shizuma N, Kawasaki K, Ono F, Shen Y, Wang L, Mizukami H, Kume K, Matsumura M, Nagatsu N, Urano F, Ichinose H, Nagatsu T, Terao T, Nakano I, and Ozawa K: Behavioral recovery in a primate model of Parkinson's disease by triple transduction of striatal cells with adeno-associated viral vectors expressing dopamine-synthesis in Avigens. *Hum Gene Ther* 13: 345-354, 2002.
- Ideno J, Mizukami H, Honda K, Okada T, Hanazono Y, Kume A, Saito T, Ishibashi S, and Ozawa K: Persistent phenotypic correction of central diabetes insipidus using adeno-associated virus vector-expressing arginine-vasopressin in brattleboro rats. *Mol Ther* 8: 895-902, 2003.
- Nomoto T, Okada T, Shimazaki K, Mizukami H, Matsushita T, Hanazono Y, Kume A, Katsura K, Katayama Y, and Ozawa K: Distinct patterns of gene transfer to gerbil hippocampus with recombinant adeno-associated virus type 2 and 5. *Neurosci Lett* 340: 153-157, 2003.
- Yoshioka T, Okada T, Maeda Y, Ikeda U, Shimpo M, Nomoto T, Takeuchi K, Nonaka-Sarukawa M, Ito T, Takahashi M, Matsushita T, Mizukami H, Hanazono Y, Kume A, Ookawara S, Kawano M, Ishibashi S, Shimada K, and Ozawa K: Adeno-associated virus vector-mediated interleukin-10 gene transfer inhibits atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Gene Ther* 11: 1772-1779, 2004.
- Toyo-Oka T, Kawada T, Nakata J, Xie H, Urabe M, Masui F, Ebisawa T, Tezuka A, Iwasawa K, Nakajima T, Uehara Y, Kumagai H, Kostin S, Schaper J, Nakazawa M, and Ozawa, K: Translocation and cleavage of myocardial dystrophin as a common pathway to advanced heart failure: a scheme for the progression of cardiac dysfunction. *Proc Natl Acad Sci USA* 101: 7381-7385, 2004.

#### 渡辺英寿

- 1976年 東京大学医学部医学科卒業
- 1976年 東京大学脳神経外科入局
- 1977年 三井記念病院脳神経外科医師
- 1979年 都立墨東病院脳神経外科医師
- 1980年 東京大学医学部第一生理学教室助手
- 1983年 東京大学脳神経外科助手
- 1985年 西ドイツ・エルランゲン大学脳神経外科に留学
- 1988年 東京警察病院脳神経外科医幹
- 1999年 東京警察病院脳神経外科部長
- 2004年 自治医科大学脳神経外科教授

- Watanabe E, Yamashita Y, Maki A, Ito Y, and Koizumi H: Non-invasive functional mapping with multi-channel near infra-red spectroscopic topography in humans. *Neurosci Lett* 205: 41-44, 1996.
- Watanabe E, Kaneko Y, Takashiro K, and Mayanagi Y: Ictal SPECT in temporal and extratemporal epilepsy. *Epilepsia* 38: Suppl 6: 48-53, 1997.
- Watanabe E, et al.: Non-invasive Cerebral Blood Volume Measurement During Seizures Using Multi-Channel Near Infrared Spectroscopic Topography. *J Epilepsy* 11: 335-340, 1998.
- Watanabe E, Maki A, Kawaguchi F, Takashiro K, Yamashita Y, Koizumi H, and Mayanagi Y: Non-invasive assessment of language dominance with near-infrared spectroscopic mapping. *Neurosci Lett* 256: 49-52, 1998.
- Watanabe E, Maki A, Kawaguchi F, Yamashita Y, Koizumi H, and Mayanagi Y: Noninvasive cerebral blood volume measurement during seizures using multichannel near infrared spectroscopic topography. *J Biomed Opt* 5: 287-290, 2000.
- Mayanagi Y, Watanabe E, Nagahori Y, and Nankai M: Psychiatric and neuropsychological problems in epilepsy surgery: analysis of 100 cases that underwent surgery. *Epilepsia* 42: Suppl 6: 19-23, 2001.

#### 藤本健一

- 1980年 自治医科大学医学部卒業、筑波大学附属病院内科研修医
- 1982年 茨城県立中央病院内科医員
- 1989年 自治医科大学大学院卒業（医学博士）、自治医科大学神経内科助手
- 1989年 米国 Tennessee 大学留学 Anatomy and Neurobiology, Research Associate
- 1993年 自治医科大学神経内科講師
- 1997年 国立療養所足利病院内科医長
- 2000年 自治医科大学神経内科助教授

- Wang L, Muramatsu S, Lu Y, Ikeguchi K, Fujimoto K, Okada T, Mizukami H, Hanazono Y, Kume A, Urano F, Ichinose H, Nagatsu T, Nakano I, and Ozawa K: Delayed delivery of AAV-GDNF prevents nigral neurodegeneration and promotes functional recovery in a rat model of Parkinson's disease. *Gene Ther* 9: 381-389, 2002.
- Muramatsu S, Fujimoto K, Ikeguchi K, Shizuma N, Kawasaki K, Ono F, Shen Y, Wang L, Mizukami H, Kume A, Matsumura M, Nagatsu I, Urano F, Ichinose H, Nagatsu T, Terao K, Nakano I, and Ozawa K: Behavioral recovery in a primate model of Parkinson's disease by triple transduction of striatal cells with adeno-associated viral vectors expressing dopamine-synthesis in Avigens. *Hum Gene Ther* 13: 345-354, 2002.
- Shen Y, Muramatsu S, Ikeguchi K, Fujimoto K, Fan DS, Ogawa M, Mizukami H, Urabe M, Kume A, Nagatsu I, Urano F, Suzuki T, Ichinose H, Nagatsu T, Monahan J, Nakano I, and Ozawa K: Triple transduction with adeno-associated virus vectors expressing tyrosine hydroxylase, aromatic-L-amino-acid decarboxylase, and GTP cyclohydrolase I for gene therapy of Parkinson's disease. *Hum Gene Ther* 11: 1509-1519, 2000.
- Fan D-S, Ogawa M, Fujimoto K, Ikeguchi K, Ogasawara Y, Urabe M, Nishizawa M, Nakano I, Yoshida M,