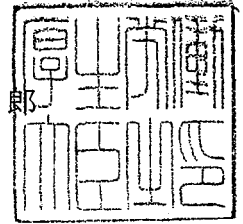


厚生労働省発科第0130002号  
平成18年1月30日

厚生科学審議会会長  
久道 茂 殿

厚生労働大臣 川崎 二郎



### 諮 問 書

下記の遺伝子治療臨床研究実施計画について、その医療上の有用性及び倫理性に関し、厚生労働省設置法（平成11年法律第97号）第8条第1項第1号イ及び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）の規定に基づき、貴会の意見を求めます。

### 記

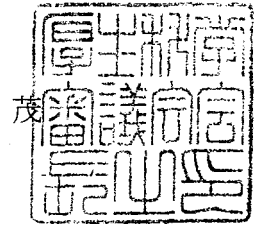
平成18年1月25日に自治医科大学附属病院病院長から提出された「AADC 発現 AAV ベクター線条体内投与による進行期パーキンソン病遺伝子治療の臨床研究」計画



厚 科 審 第 8 号  
平成18年1月30日

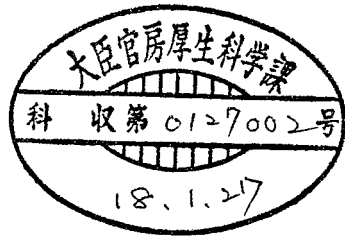
科学技術部会部会長  
矢 崎 義 雄 殿

厚生科学審議会会長  
久 道



遺伝子治療臨床研究実施計画について（付議）

標記について、平成18年1月30日付け厚生労働省発科第0130002号をもって厚生労働大臣より諮問があったので、厚生科学審議会運営規程第3条の規定に基づき、貴部会において審議方願いたい。




別紙様式第1

遺伝子治療臨床研究実施計画申請書

平成 18 年 1 月 25 日

厚生労働大臣 川崎 二郎 殿

実施施設	所在地	栃木県下野市薬師寺 3311-1 (郵便番号 329-0498)	
	名称	自治医科大学附属病院	0285-44-2111 (電話番号) 0285-44-8169 (FAX 番号)
	代表者 役職名・氏名	自治医科大学附属病院 病院長 布施 勝生	

下記の遺伝子治療臨床研究について、別添の実施計画書に対する意見を求めます。


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
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	自治医科大学医学部・神経内科・教授 中野 今治

別紙様式第1の添付

遺伝子治療臨床研究 実施計画 概要書

		H 18 年 1 月 25 日	(申請年月日)
		H 年 月 日	(改正年月日)
研究の名称	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		
研究実施期間	平成 年 月 日 (承認日) から 10 年間		
総括責任者	所属部局の所在地	栃木県下野市薬師寺 3311-1 (郵便番号 329-0498)	
	所属機関・部局・職	自治医科大学医学部 神経内科・教授	
	氏名	中野 今治	
実施の場所	所在地	栃木県下野市薬師寺 3311-1 (郵便番号 329-0498)	
	名称	自治医科大学附属病院 病院長 布施勝生	
	連絡先	栃木県下野市薬師寺 3311-1 (電話番号 0285-58-7352)	
総括責任者以外の研究者	氏名	所属機関・部局・職	役割
	・小澤敬也	自治医科大学・遺伝子治療研究部・教授	副責任医師、ウィルスベクターに関する全般管理
	・渡辺英寿	自治医科大学・脳神経外科・教授	副責任医師、脳内へのベクター注入の管理・助言
	・藤本健一	自治医科大学・神経内科・助教授	患者評価統括と定位脳手術補助
	・村松慎一	自治医科大学・神経内科・助教授	適応患者の選択・評価およびウィルスベクターの管理
	・加藤正哉	自治医科大学・脳神経外科・助教授	遺伝子導入のための定位脳手術実施
	・久米晃啓	自治医科大学・遺伝子治療研究部・助教授	ウィルスベクターの品質検査と管理
	・池口邦彦	自治医科大学・神経内科・講師	患者への説明と同意の取得および患者評価
	・水上浩明	自治医科大学・遺伝子治療研究部・講師	ウィルスベクターの検出
	・岡田尚巳	自治医科大学・遺伝子治療研究部・講師	ウィルスベクターの管理と注入に関する情報収集
・卜部匡司	自治医科大学・遺伝子治療研究部・講師	ウィルスベクターの解析	
・川上忠孝	自治医科大学・神経内科・助手	適応患者の選択, 患者評価および定位脳手術補助	
・松下 卓	自治医科大学・遺伝子治療研究部・助手	ウィルスベクターの品質検査と管理	
・佐藤俊彦	宇都宮セントラルクリニック・院長	PET 検索	

審査委員会が研究計画の実施を適当と認める理由	<p>審査委員会では、提出された遺伝子治療臨床研究実施計画書を慎重に審査した結果、本遺伝子治療臨床研究実施計画は平成14年文部科学省・厚生労働省告示第1号（「遺伝子治療臨床研究に関する指針」平成14年3月27日告示（平成16年12月28日全部改正）の必要条件を満たしていると認めた。</p> <p>さらにパーキンソン病モデルサルに於ける前臨床試験成績から、従来の治療法では対処困難である進行期パーキンソン病に対し治療効果が期待できること、さらに本研究で使用される組換えウイルスの品質および安全性は十分に保証されるものと認められたため、所轄官庁に臨床研究実施計画を申請することを決定した。（資料1）</p>	
	審査委員会の長の職名	氏名
	自治医科大学附属病院遺伝子治療臨床研究審査委員会 委員長 自治医科大学地域医療学講座 教授	梶井英治 
研究の区分	○遺伝子治療臨床研究                                  遺伝子標識臨床研究	

4 遺伝子治療臨床研究の目的	<p>本研究は、進行したパーキンソン病患者の線条体（被殻）に、芳香族Lアミノ酸脱炭酸酵素（aromatic L-amino acid decarboxylase：AADC）遺伝子を組み込んだアデノ随伴ウイルス（adeno-associated virus：AAV）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とともに、経口投与するL-DOPAによってドーパミン産生を促し、パーキンソン症状を改善することを目的とする。ドーパミンの過剰合成に伴って生じうるジスキネジアはL-DOPAの投与量を減らすことにより予防する。</p>
5 遺伝子治療臨床研究の対象疾患およびその選定理由	<p>(1) パーキンソン病の現状と遺伝子治療臨床研究を選定する理由</p> <p>① パーキンソン病に関する現時点での知見</p> <p>パーキンソン病は振戦、寡動、筋強剛、姿勢反射障害を主たる症候とし、40-70歳で発症し、10年前後で臥床状態となる進行性神経変性疾患である。パーキンソン病は、線条体に投射する黒質ドーパミン合成ニューロンが脱落する結果、線条体のドーパミンが欠乏して発症すると考えられている。パーキンソン病に対しては薬物療法や深部脳電気刺激療法など、複数の治療法があるが、いずれも問題を有している。治療の主流となる薬物療法では、長期投与により①効果が減弱し、②wearing-off現象、on-off現象、ジスキネジアが出現、③幻覚や妄想が現れるようになり、新規治療法の開発が望まれている。</p> <p>② 当該遺伝子治療臨床研究の概要</p> <p>AADC遺伝子を搭載したAAVベクター（AAV-AADC）を進行したパーキンソン病患者の被殻に定位脳手術的に注入する。AADCはL-DOPAをドーパミンに変換する酵素であり、L-DOPAの服用でドーパミン産生が増加し、症状の改善が期待できる。仮にAADCが過剰に発現した場合にはL-DOPA服用量を減らすことでジスキネジアを予防できる。</p> <p>③ 他の治療法との比較および遺伝子治療を選択した理由</p> <p>a. ドーパミン産生細胞の移植</p> <p>ドーパミン産生細胞を被殻に移植する治療法で、これまで自家副腎髄質細胞、交感神経節細胞の移植が行われてきたが、効果は不十分である。</p> <p>近年、米国においてパーキンソン病患者の両側被殻に中絶胎児の黒質ドーパミン細胞を移植する二重盲検試験が実施された。治療1年後、運動症状の多少の改善が認められたが、多くの症例でジスキネジアが出現した。この治療では、患者1人当たり胎児4人分のドーパミン細胞が必要であり、我が国では中絶胎児組織の臨床応用に関するガイドラインが存在せず、この治療法を実施することは困難である。</p> <p>b. 幹細胞治療</p> <p>幹細胞は適切な条件下で神経細胞を含む種々の細胞に分化させることができ、これをパーキンソン病の移植治療に用いる研究がなされている。この領域の研究は大きな成果をもたらす可能性を秘めているが、ドナー細胞をどこに求めるか、腫瘍化の阻止</p>

	<p>にはどうすればよいかなど、実用化の前に解決すべき問題が多い。</p> <p>c. 遺伝子導入療法</p> <p>脳内に存在する自己細胞にドパミン産生に関わる酵素遺伝子(本研究では AADC)を導入して自己細胞にドパミンを産生させる遺伝子導入療法が考えられる。ドパミンが機能するには、線条体の細胞間隙に一定量が徐々に漏れ出ていれば十分であるとの考えもあり、ドパミン合成に必要な酵素遺伝子を線条体の神経細胞に導入してドパミンを産生させることで症状が改善することが期待される。AADC 遺伝子の導入と L-DOPA の経口投与を組み合わせる方法は安全性も高く、パーキンソン病モデルサルにおいて有効性も確認されている。そこでパーキンソン病遺伝子治療臨床研究の第一歩として、この方法を選択した。</p>
<p>6 遺伝子の種類及びその導入方法</p>	<p>(1) 人に導入する遺伝子の構造と性質</p> <p>① 人に導入する遺伝子の構造</p> <p>ヒト AADC 遺伝子は、第 7 染色体上に位置しており、8 万 5 千塩基対以上におよぶ大きな DNA から成り、15 のエクソンを含んでいる。本研究ではヒト AADC の cDNA (1443 塩基対) を治療遺伝子として用いる。</p> <p>② 人に導入する遺伝子の性質</p> <p>2 型 AAV ベクターに搭載する AADC cDNA は、ベクター内では一本鎖 DNA であるが、細胞内で二本鎖 DNA に変換される。</p> <p>③ 導入遺伝子からの生成物の構造およびその生物活性</p> <p>AADC は二量体として存在し、L-dopa の脱炭酸によりドパミンを合成する。その他に 5-水酸化トリプトファン (5-HTP) の脱炭酸によりセロトニンを合成する。</p> <p>(2) 本計画で使用するその他の組換え DNA の構造と性質</p> <p>本計画では他の組換え DNA は使用しない。</p> <p>(3) 標的細胞とした細胞の由来および生物学的特徴ならびに当該細胞を標的細胞とした理由</p> <p>本計画では、黒質-線条体路の投射先である被殻の背外側部に存在する神経細胞を標的として遺伝子導入を行い、ドパミンを産生させる。パーキンソン病では、線条体に投射している黒質ニューロンの脱落によって、線条体のドパミンが欠乏している。したがって、被殻の神経細胞を標的として遺伝子導入を行うことが、治療効果を得るために効果的であると考えられる。</p> <p>(4) 遺伝子導入方法の概略および当該導入法を選択した理由</p> <p>AAV ベクターは、神経細胞に効率良く遺伝子導入できること、非分裂細胞で長期間遺伝子発現できること、細胞毒性が少なく非病原性のウイルスを基本骨格としていて安全性が高いことから、臨床研究に適している。AAV には 2 型以外に様々な血清型が同定されているが、2 型 AAV は神経細胞への特異性が高い。従来、2 型 AAV ベクターを用いた臨床研究が欧米で実施されてきており、血友病に対して第 IX 凝固因子発現 2 型 AAV ベクターの骨格筋あるいは肝動脈への注入、パーキンソン病に対してグルタミン酸デカルボキシラーゼ発現 2 型 AAV ベクターの視床下核への注入などが既に試みられている。以上のことから、今回の臨床研究では、2 型 AAV ベクターを利用するのが妥当と考えられる。</p> <p>(5) ウイルスベクターを用いて遺伝子導入を行う場合</p> <p>① 野生型ウイルスの生物学的特徴および人に対する影響</p> <p>AAV はパルボウイルス科デベンドウイルス属に分類される直径約 26nm のエンベロープを持たない球形ウイルスである。ウイルス粒子は物理化学的にきわめて安定である。ゲノムは 4679 ヌクレオチドから成る 1 本鎖 DNA であり、プラス鎖あるいはマイナス鎖が含まれている。ゲノム両末端 145 ヌクレオチドは T 字型ヘアピン構造を形成しており inverted terminal repeat (ITR) と呼ばれる。AAV ゲノムの左半分は rep 遺伝子、右半分は cap 遺伝子で、それぞれ非構造蛋白質とキャプシド蛋白質をコードしている。AAV はヘルパーウイルスの存在下でのみ増殖でき、自律増殖はできない。単独で細胞に感染した場合、第 19 番染色体の AAVS1 領域(19q13.42)に特異的にそのゲノムを組み込み、潜伏感染の状態となる。AAV は呼吸器を主たる感染経路として人から人へ感染するとされている。大部分は不顕性感染で AAV の感染に伴う特有の疾患は報告されて</p>

	<p>おらず、非病原性と考えられている。米国での調査によると、出生直後は AAV に対する抗体は検出できないが、学童期で人口の 50%以上で抗体が陽性となる。</p> <p>② ウイルスベクターの作製方法 AAV ゲノムの ITR を除いた <i>rep/cap</i> 遺伝子部分を挿入した AAV ヘルパープラスミド (pHLP19), 両端に ITR を連結した AADC 発現カセットを挿入した AAV ベクタープラスミド (pAAV-hAADC-2), 2 型アデノウイルスの E2A, E4, VA RNA 遺伝子を挿入したアデノウイルスヘルパープラスミド (pladeno5) の 3 種類をリン酸カルシウム法にて HEK293 細胞にトランスフェクションする。3 日後、凍結融解操作で細胞内の AAV ベクターを遊離させ、2 回の塩化セシウム密度勾配超遠心によって精製する。10mM リン酸ナトリウム/140mM NaCl/5% ソルビトール溶液 (pH 7.4) にて透析を行い、Poloxamer 188 を最終濃度 0.001% になるよう加え、0.22mm のフィルターで滅菌処理を行いウイルスベクター液とする。使用する培地、血清、試薬等はすべて米国の Food and Drug Administration (FDA) の good manufacturing practice (GMP) 規格に適合しており、Avigen 社の内部規定に基づいて作製されている。</p> <p>③ ウイルスベクターの構造 キャプシドは野生型ウイルスと同じである。キャプシドに被われるベクターゲノムは 3466 ヌクレオチドから成り、両末端の ITR は野生型と同じであるが、その間はサイトメガロウイルスのプロモーター/エンハンサー、CMV/<math>\beta</math> グロビンキメライントロン、ヒト AADC 遺伝子、ヒト成長ホルモン遺伝子ポリ A シグナルに置き換えられている。</p> <p>④ ウイルスベクターの生物学的特徴 AAV ベクターは神経細胞、筋細胞、肝臓などに遺伝子を効率良く導入できる。一本鎖ベクターゲノムは核内で二本鎖となり、導入遺伝子を発現できるようになる。大半はエピソームとして存在し、染色体に組み込まれるのはごく一部である。非分裂細胞ではベクターゲノムは長期間に亘って安定に保持される。動物実験では年余に亘る導入遺伝子の発現が報告されている。 AAV ベクターゲノムは一部が染色体に組み込まれたとしても、<i>rep</i> 遺伝子を欠いているため AAVS1 領域への部位特異性は失われている。</p>
--	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

<p>7 安全性についての評価</p>	<p>(1) 遺伝子導入方法の安全性</p> <p>① 遺伝子導入に用いるウイルスベクター、またはその他のベクター (担体) の純度 組換えウイルスの製造および純度の検定は、ベクター供給元である米国 Avigen 社において行う。Avigen 社は FDA による医療用装置に関する GMP の認可を受けており、品質管理のための設備を有している。</p> <p>② 患者に投与する物質の純度およびその安全性 患者に投与するベクターは GMP ガイドラインに従って品質管理される。ベクター溶液への添加物 (ソルビトール並びに Poloxamer 188) はいずれも医薬品添加物として認可されたものであり、純度および安全性に問題のないものを用いる。</p> <p>③ 増殖性ウイルス出現の可能性 野生型 AAV は単独では複製できず、ヘルパーウイルスの存在を必要とする。さらに AAV ベクターはウイルス由来遺伝子が除去されているため、ヘルパーウイルスが存在しても複製できない。但し、ベクター作製時に野生型 AAV が生成された場合、ヘルパーウイルス存在下で複製することがあり得る。また、AAV ヘルパープラスミドと AAV ベクタープラスミドの間の組換えによる偽野生型 AAV の出現についても、pHLP19 ではそれを抑える工夫をしてある。 野生型あるいは偽野生型 AAV は HEK293 細胞にベクターストックと野生型アデノウイルスとを同時に感染させた後、検出する。この方法の検出感度は <math>10^7</math> ゲノムあたり 1 コピーであり、検出感度以下を基準とする。</p> <p>④ 遺伝子導入に用いるウイルスベクター、またはその他のベクター (担体) の細胞傷害性 本研究に用いる用量以上の AAV ベクターをサル脳の脳内に注入した前臨床研究では、細胞傷害性は認められなかった。</p>
---------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

⑤ 体内の標的細胞以外の細胞への遺伝子導入の可能性

AAV ベクターを用いた血友病 B の臨床研究において、肝動脈にベクターを投与した際、数週間精液中にベクターが検出された。しかし、精子ゲノムへのベクターゲノムの組込みはなかったものと結論された。本研究では血友病の臨床研究に用いられた量のおおよそ 1/100 量のベクターを頭蓋内に局所投与するものであり、頭蓋外の細胞に遺伝子導入が起こる可能性は低い。サル脳へのベクター投与実験では、脾臓、心臓、肝臓、卵巣でベクターゲノムは検出されなかった。

⑥ 患者以外の人に遺伝子が導入される可能性

本研究では血友病の臨床研究（血管内投与）に比べて極めて少量のベクターの局所投与であり、ベクターが患者体外に排出される可能性は低い。しかしながら、ベクター拡散の可能性を最小限にするため、本研究の対象患者はベクター投与後、個室に隔離する。また、患者の尿、便、血液および唾液は PCR 法でベクター DNA が陰性になるまで検査する（9.5.4 を参照のこと）。

⑦ 染色体内へ遺伝子が組み込まれる場合の問題点

AAV ベクターは標的細胞の染色体に組み込まれる可能性はあるが、その頻度は著しく低いものと推定される。また、遺伝子導入の標的が非分裂細胞のニューロンであることから、挿入変異を契機にがん化が進む危険性はほとんどないものと考えられる。

マウス肝臓への遺伝子導入実験で、組込み部位が遺伝子存在領域に多いこと、組込み部位近傍のゲノムが約 2kb まで欠失しているとの報告がある。但し、AAV ベクターゲノムの組込みが一部起きたとしても、非分裂細胞のニューロンでは癌化の危険性は低いものと考えられる。なお、肝臓で AAV ベクターゲノムの組込みが観察されたのは、再生しうる臓器であることと関係があるかもしれない。因みに、筋肉細胞では AAV ベクターゲノムの染色体への組込みは検出されない。

⑧ がん原性の有無

これまでのところ野生型 AAV や AAV ベクターを原因とするがん発生の報告はなく、癌原性は無いものと考えられる。

(2) 遺伝子産物の安全性

AADC は線条体内のドパミンニューロン終末に存在する酵素である。この酵素は L-dopa の供給がなくてはドパミンを産生することは出来ない。したがって本臨床研究では、L-dopa の投与量を調節することで線条体内のドパミン濃度が過剰とならないように制御することが可能であり、安全性が高い。また、ドパミンの他に AADC により 5-HTP を基質としてセロトニンが生成されるが、内因性の 5-HTP は少量であり、AADC の過剰発現が起こっても生成されるセロトニンの量は生理的範囲内であると予想されるため、これによる副反応は生じないと考えられる。

(3) 細胞の安全性

AAV ベクターは HEK293 細胞に 3 種類のプラスミドをトランスフェクションして製造される。この HEK293 細胞の品質はベクターを製造する Avigen 社において厳重に管理されている。

① 培養細胞の純度

HEK293 細胞は Avigen 社において FDA 基準の品質管理試験が施行されている。細菌、真菌、マイコプラズマ、ウイルス等による汚染の有無については専門の検査会社でテストされ、安全性が確認されている。細胞培養に用いられる培地、FBS などは FDA の基準を満たすものである。

② 細胞の遺伝子型、表現型の安定性

いくつかの細胞内酵素の発現パターンを電気泳動法によって比較し、他種細胞の混入のないことを確認している。また、ベクター作成にはマスターセルバンクからの継代数が 4 から 20 までの HEK293 細胞を用いており、表現型が安定していると考えられる時期の細胞を使用している。

③ 被検者に投与する細胞の安全性

被験者には細胞成分を投与しない。



<p>8 遺伝子治療臨床研究の実施が可能であると判断した理由</p>	<p>当施設で診療している多数の進行期パーキンソン病患者は、新しい治療法に大きな期待を寄せている。パーキンソン病モデルサル被殻への AAV-AADC 注入による前臨床研究では、AADC が長期間被殻内で発現して治療効果が認められ、かつ副作用は見られず安全性が確認されている。本臨床研究の遂行には、DNA 技術をはじめとする遺伝子工学、パーキンソン病診療、定位脳手術に精通した専門家の協力が必要である。当施設はこの条件を満たし、綿密な協力体制が出来上がっており、遺伝子治療臨床研究の実施が可能である。</p>
<p>9 遺伝子治療臨床研究の実施計画</p>	<p>(1) 遺伝子治療臨床研究を含む全体の治療計画 本研究は患者間用量比較オープン試験であり、臨床治験の第 I/II 相に相当する。</p> <p>① 研究の目的 本研究の第一の目的は、AAV-AADC を、進行期パーキンソン病患者の被殻に定位脳手術的に投与して、安全性を確認することである。第二の目的は①AAV-AADC の効果を症状日誌、臨床症状、L-DOPA の必要量から確認すること、②AAV-AADC の投与量と被殻での発現量を PET で確認することである。</p> <p>② AAV-AADC の投与 進行期パーキンソン病患者の被殻に左右 2 カ所ずつ計 4 カ所に、1 カ所あたり 50 <math>\mu</math> L の AAV-AADC を定位脳手術的に注入する。注入するベクター量は 3 群を予定している。第 1 群での注入量 (vector genomes : vg) は 1 症例あたり <math>3 \times 10^{11}</math> vg を予定している。第 2 群では <math>9 \times 10^{11}</math> vg を注入し、第 3 群では、第 1 群と 2 群の安全性の評価および治療効果に応じて用量を調整する予定である。治療後の評価に関しては各群とも同じとする。</p> <p>③ 対象患者 対象は自治医科大学付属病院、あるいはその関連病院に通院中の進行期パーキンソン病患者で、実施計画書に記載された選択基準を満たし、かつ除外基準のいずれにも該当しない 9 症例とする。</p> <p>④ 評価項目 (詳細は実施計画書に記載)。 a. 安全性の評価として、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、iii) 抗パーキンソン病薬の必要量、iv) 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、v) 脳の PET スキャンと MRI、vi) Hoehn &amp; Yahr の重症度、vii) Geriatric Depression Scale (GDS) の short form、および viii) Mini-Mental State Examination (MMSE)</p> <p>⑤ 対象者の参加取り止め 全ての対象者は研究のいかなる時点においても、不利益を被ることなく本研究への参加を取り止めることができる。対象者が参加を取り止めた場合、次の基準にしたがって他の対象者に振り替える。 a. 対象者が遺伝子導入以前に参加を取り止めた場合、次の対象者に振り替える。 b. 対象者が遺伝子導入後に参加を取り止めた場合、次の対象者への振り替えは行わない。この場合、安全性に関する経過観察は継続する。</p> <p>(2) 被験者の同意の取得方法 本研究に参加する候補者は、自治医科大学付属病院あるいはその関連病院に通院している患者の中から募集する。募集に当たっては、この臨床治療研究についての情報を関係する神経内科医に広く提供する。被験者に対しては臨床治療研究実施医師より、「パーキンソン病遺伝子治療の臨床研究ご参加のしおり」を基にして十分な説明を行い、文書による同意を得る。</p> <p>(3) 実施期間および目標症例数 実施期間は平成**年**月**日より 10 年間とする。目標症例数は 9 例とする。</p> <p>(4) 遺伝子治療臨床研究の実施方法：詳細は実施計画書参照</p> <p>① 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)</p>

	<p>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。</p> <p>遺伝子の導入は全身麻酔下で定位脳手術によって被殻へ直接注入する。 AAV-AADC を注入する目標となる部位は手術に先だって撮影した MRI 上で同定する。 2 個所の目標点は、被殻の中心に近い背外側寄りで十分に離れている事を条件として決定する。 頭蓋骨の 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上 AAV-AADC を注入する。</p> <p>AAV-AADC を含む溶液は別記の方法で調整し、専用のポンプを用いて 1 カ所当たり 1 <math>\mu</math>l/min の速度で計 50 <math>\mu</math>l 注入する。 4 個所の注入が完了したら、cannula を抜去して出血が無いことを確認し、皮膚を縫合閉鎖する。 麻酔覚醒後、直ちに頭部 CT スキャンを撮影し、血腫などの合併症が無いことを確認する。</p> <p>② 臨床検査項目および観察項目</p> <p>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。</p> <p>③ 予測される副作用およびその対処方法</p> <p>a. ベクターによる合併症</p> <p>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出来ない。 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。</p> <p>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、発癌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。 患者には安全性が確認されるまで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。</p> <p>b. 手術による合併症</p> <p>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、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。</p> <p>④ 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</p> <p>安全性と有効性に関する総合的評価は施設内評価委員会が行う。</p> <p>⑤ 症例記録に関する記録用紙等の様式</p> <p>本研究の記録に関する様式 (症例報告書) は、別添のとおり定める。</p> <p>⑥ 記録の保存および成績の公表の方法</p> <p>本研究に関連した記録は、自治医科大学付属病院において、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。</p>
備考	<p>1) 被験者の同意取得について：被験者は本遺伝子治療臨床研究について文書に基づいて説明を受け、その内容と期待される治療効果および危険性を十分に理解し、自主的に同意した上で、同意書に署名したものとす。 なお、被験者はその申し出により同意を撤回し、本遺伝子治療臨床研究への参加、あるいは継続を取りやめることができる。</p> <p>2) 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、その科学的および倫理的妥当性について承認されている。</p>