

第45回科学技術部会	資料2-3
平成20年7月7日	

## 遺伝子治療臨床研究実施計画の 変更及び重大事態等報告について

### (変更報告)

- 自治医科大学附属病院..... P1  
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

### (重大事態等報告)

- 北里大学病院 ..... P15  
課題名：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

遺伝子治療臨床研究実施計画変更報告書

平成20年5月21日

厚生労働大臣 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 TEL 0285-58-7352 FAX 0285-44-5118
	代表者 役職名 氏名	病院長 島田和幸 [職印]

下記の遺伝子治療臨床研究について、別添のとおり実施計画書を変更したことを報告します。

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
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

## 遺伝子治療臨床研究実施計画変更報告書

(受付番号)

初回申請年月日：平成18年1月25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18年10月31日（承認日）から 最終登録症例にベクターを投与した時点の9ヶ月後まで

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	
	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、ウイ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・准教授	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・准教授	適応患者の選択・評価およびウイルスベクターの管理
	加藤 正哉	自治医科大学・脳神経外科・准教授	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・准教授	ウイ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・准教授	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	ウイルスベクターの検出
	卜部 匡司	自治医科大学・遺伝子治療研究部・講師	ウイルスベクターの解析
	川上 忠孝	自治医科大学・神経内科・講師	適応患者の選択、患者評価および定位脳手術補助
佐藤 俊彦	医療法人 DIC 宇都宮セントラルクリニック・理事	PET 検索	

審査委員会の開催状況  
及び実施計画の変更を  
適当と認める理由

平成 20 年 5 月 1 日に本委員会を開催し、総括責任者から提出された遺伝子治療臨床研究実施計画変更報告書について審査した。

この変更は、米国における同様の臨床研究では phase I が終了し、その結果から AAV-hAAD-2 注入量は  $200 \mu\text{l}(3 \times 10^{11} \text{vg})$  の低用量で十分な効果が得られたため、安全面を考慮し  $600 \mu\text{l}(9 \times 10^{11} \text{vg})$  の高用量の注入試験は実施しないとの共同研究者 Genzyme 社の計画変更要請を受けて行われた。同社からは同時に、今後 phase II に入るため、本年 9 月までに本研究を終了するようこの要請もあった。変更前の計画では、第 1 群 (AAV-hAAD-2 注入量  $200 \mu\text{l}(3 \times 10^{11} \text{vg})$ ) として 3 例実施した後、第 2 群 (AAV-hAAD-2 注入量  $600 \mu\text{l}(9 \times 10^{11} \text{vg})$ ) 3 例を実施する予定であったが、第 1 群の残り 1 例と当初予定されていた第 2 群の 3 例の計 4 例については、AAV-hAAD-2 注入量  $200 \mu\text{l}(3 \times 10^{11} \text{vg})$  のプロトコールで実施する計画変更である。すなわち、第 1 群として 6 例を実施し、第 2 群の実施は取り止めとするものである。本委員会から、第 1 群を 3 例から 6 例に増やす意義について質問し、総括責任者から、本治療法に関する日本独自の安全性のデータを持ちたいとの回答があった。総括責任者からの変更理由は納得できるものであり、しかも本邦における本治療の実施はまだ 2 例と少ないことから、わが国独自の安全性に関するデータを蓄積することは極めて有用と判断されたため、計画の変更を承認することとした。

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 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	
研究の目的	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より予防する。		
対象疾患	進行期パーキンソン病		
変更時期	平成20年5月1日		
変更内容	実施計画書における事項	変更前	変更後
1	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	別紙1のとおり	別紙1のとおり
2	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-hAADC-2 の投与方法	別紙1のとおり	別紙1のとおり
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・効果評価・適応判定部会	別紙1のとおり	別紙1のとおり
4	(6) 米国における類似の計画との関連	別紙1のとおり	別紙1のとおり
5	〈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	別紙1のとおり	別紙1のとおり
6	4 その他必要な資料	別紙1のとおり	別紙1のとおり

	(2)類似の遺伝子治療臨床研究の成果		
7	補足文献	別紙1のとおり	別紙1のとおり
変更内容	患者説明文書における事項	変更前	変更後
8	『参加のしおり』 6. パーキンソン病 遺伝子治療臨床研究の海外での状況	別紙2のとおり	別紙2のとおり
9	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	別紙2のとおり	別紙2のとおり
変更内容	研究者名	変更前	変更後
10	佐藤 俊彦	宇都宮セントラルクリニック・代表	医療法人 DIC 宇都宮セントラルクリニック・理事
変更理由	<p>実施計画書における事項</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>論文が発表されたため</li> <li>米国における実施計画の変更による</li> <li>所属、職名の変更による</li> <li>米国における実施計画の変更による</li> <li>職名および所属機関の名称、役職の変更による</li> <li>論文が発表されたため</li> <li>論文が発表されたため</li> </ol> <p>患者説明文書における事項</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>論文が発表されたため</li> <li>米国における実施計画の変更による</li> </ol> <p>総括責任者以外の研究者の氏名およびその担当する役割</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>所属機関の名称、役職の変更による</li> </ol>		
今後の研究計画	<p>症例1、症例2について経過観察および評価を継続して行う 3例目以降の臨床研究を再開する。</p>		
これまでの研究結果および研究結果の公表状況	<p>〈これまでの研究結果〉 本遺伝子治療では、進行期パーキンソン病患者に対し、芳香族Lアミノ酸脱炭酸酵素搭載アデノ随伴ウイルスベクターを、全身麻酔下にて定位脳手術的に両側被殻に注入し、服用するL-DOPAから線条体でのドパミン合成を促進することが主眼である。同時に、FMT-PET装置を開発して、導入遺伝子の発現を非侵襲的・視覚的かつ客観的・経時的に追跡することも重要な目的である。かつ、安全性と有効性を臨床的に判定するために、経時的な脳画像撮影を行い、UPDRSやHDS等で、運動能力や精神症状をチェックする。</p>		

第1例は2007年5月7日に遺伝子治療を実施した。手術直後の脳CTでは脳出血等特段の異常はみられなかったが、5月21日の頭部MRIで左前頭葉皮質下に脳浮腫を認めた。臨床的にはこれに起因する症状の変化は認めなかった。なお、脳浮腫は7月31日の頭部MRIでは消失していた。パーキンソン病の臨床症状の改善は5月16日(DAY 9)より認められた。レボドパの効果が強くなり、1回に1錠服薬するとジスキネジアが強くなるため、服薬量を1回0.5錠とした。予定どおり5月25日(DAY 18)に退院した。自宅では1回0.5錠だと効果が弱いことから1回0.75錠~1錠とした。6月6日(1M)の評価ではジスキネジアが強いため、1回用量は0.75錠に固定することとした。6月7日より片道2時間10分かけて、毎日電車通勤するようになった。通勤する日のレボドパの服薬量は0.75錠×7回、土日は0.75錠×5~6回であった。7月2日(2M)、7月31日(3M)、8月28日(4M)、9月25日(5M)とも著変なく、レボドパの1回用量は0.5錠または0.75錠で自己調節し順調な経過であった。10月16日(6M)には薬効が出るときと切れるときに2峰性のジスキネジアを認めるようになった。11月20日(7M)にはレボドパの効果が短くなったため、entacaponeを追加した。その結果offがほとんど無くなるため、12月21日(8M)、2008年1月18日(9M)は快調であった。

第2例では2007年7月23日に同様に遺伝子治療を実施した。手術終了直後の脳CTでは脳出血等特段の異常は見られなかったが、7月27日の頭部MRIで右前頭葉皮質下白質に”静脈性”出血がみとめられ、臨床的には意欲低下、左上下肢運動無視、軽度左片麻痺に気づかれた。8月中旬にはこれらの症状は改善傾向を示し、8月17日の脳CTでは右前頭葉に浮腫を残しているものの出血は吸収されていた。その後も、症状は着実に軽快して2007年9月7日には副作用はほぼ消失して徒歩退院した。9月18日(2M)の診察では副作用はほぼ消失したままであり、脳CTでも右前頭葉の浮腫は著明に軽減していた。この頃にはパーキンソン病に対するレボドパの効果も認められるようになり、レボドパの1回用量を1.5錠から1錠に減量した。Wearing-offは存在するが、offの症状は遺伝子治療前より軽くなった。10月9日(3M)の認知機能検査の結果は遺伝子治療前と同じレベルまで改善した。11月13日(4M)、12月11日(5M)には著変無かった。2008年1月8日(6M)にも運動症状の改善効果は持続しており、PETでも導入遺伝子の発現が確認できた。なお、脳出血による症候は完全に消失していた。

(研究結果の公表状況)

{注意}

1. 用紙の大きさは、日本工業規格A列4番とする。
2. この申請書は、正本1通及び副本2通を提出すること。
3. 字は、墨・インク等を用い、楷書ではっきりと書くこと。
4. 記載欄に記載事項のすべてを記載できない時は、その欄に「別紙( )のとおり」と記載し、別紙を添付すること。
5. 大学等にあっては、この報告書を厚生労働大臣のほか文部科学大臣にも提出すること。

## 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> のプロトコールが提唱されている (<a href="http://www.wiley.co.uk/genmed/clinical/">http://www.wiley.co.uk/genmed/clinical/</a>による <sup>46)</sup> <sup>40)</sup>。このうちパーキンソン病に対しては、以下のような 3 種類の臨床研究が行われている。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。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 <u>3</u> 例、GAD の 12 例、CERE-120 の <u>6</u> 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。</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> のプロトコールが提唱されている (<a href="http://www.wiley.co.uk/genmed/clinical/">http://www.wiley.co.uk/genmed/clinical/</a>による <sup>46)</sup> <sup>40)</sup>。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、2008 年 3 月までに、米国では、AADC の <u>10</u> 例、GAD の 12 例、CERE-120 の <u>12</u> 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)</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 ページ下から 8 行目)

(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

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  $\mu$ L（第 1 群）または 600  $\mu$ 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  $\mu$ L（第 1 群）または 150  $\mu$ 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  $3 \times 10^{11}$  vg とし、第 2 群では第 1 群の 3 倍量である  $9 \times 10^{11}$  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 ベクターの群別投与量

群	症例数	総用量 (vg)	注入速度 ( $\mu$ L/min)
1	3	$3 \times 10^{11}$	1
2	3	$9 \times 10^{11}$	3

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  $\mu$ 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  $\mu$ L を注入する。注入量（vector genomes:vg）は 1 症例あたり  $3 \times 10^{11}$  vg とする。

表 2 ベクターの投与量

群	症例数	総用量 (vg)	注入速度 ( $\mu$ L/min)
1	6	$3 \times 10^{11}$	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

<p>評価・適応判定部 会 (33 ページ、下か ら 9 行目)</p>	<p>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 (<math>1.5 \times 10^{12}</math> 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 <math>3 \times 10^{11}</math>、<math>9 \times 10^{11}</math> vg の投与量を設定している。</p>	<p>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 (<math>1.5 \times 10^{12}</math> 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 <math>3 \times 10^{11}</math> vg の投与量を設定している。</p>	<p>米国における実施計画の変更による</p>																														
<p>表中 (35 ページ中 ほど)</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>自治医科大学</th> <th>UCSF</th> </tr> </thead> <tbody> <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>最終登録症例にベクターを投与後 9 ヶ月間 (注 2)</td> <td>最終登録症例にベクターを投与後 5 年間間</td> </tr> <tr> <td>ベクター投与量</td> <td><math>3 \times 10^{11}</math>、<math>9 \times 10^{11}</math> vg</td> <td><math>9 \times 10^{10}</math>、<math>3 \times 10^{11}</math>、<math>9 \times 10^{11}</math> vg</td> </tr> <tr> <td>登録予定症例</td> <td>各群 3 例、合計 6 例</td> <td>各群 5 例、合計 15 例 (注 3)</td> </tr> </tbody> </table>		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	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)	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>自治医科大学</th> <th>UCSF</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>試験開始日</td> <td>2007 年 5 月 7 日</td> <td>2004 年 12 月 16 日</td> </tr> <tr> <td>試験実施予定期間</td> <td>最終登録症例にベクターを投与後 9 ヶ月間 (注 2)</td> <td>最終登録症例にベクターを投与後 5 年間間</td> </tr> <tr> <td>ベクター投与量</td> <td><math>3 \times 10^{11}</math></td> <td><math>9 \times 10^{10}</math>、<math>3 \times 10^{11}</math></td> </tr> <tr> <td>登録予定症例</td> <td>6 例</td> <td>各群 5 例、合計 10 例 (注 3)</td> </tr> </tbody> </table>		自治医科大学	UCSF	試験開始日	2007 年 5 月 7 日	2004 年 12 月 16 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 年間間	ベクター投与量	$3 \times 10^{11}$	$9 \times 10^{10}$ 、 $3 \times 10^{11}$	登録予定症例	6 例	各群 5 例、合計 10 例 (注 3)	
	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	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)																															
	自治医科大学	UCSF																															
試験開始日	2007 年 5 月 7 日	2004 年 12 月 16 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 年間間																															
ベクター投与量	$3 \times 10^{11}$	$9 \times 10^{10}$ 、 $3 \times 10^{11}$																															
登録予定症例	6 例	各群 5 例、合計 10 例 (注 3)																															
<p>注 3： (36 ページ、16 行 目)</p>	<p>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ールになっていたが、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。</p>	<p>UCSF の臨床研究では 2008 年 3 月までに第 1 群(<math>9 \times 10^{10}</math>vg)の 5 例と第 2 群(<math>3 \times 10^{11}</math>vg)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 <math>9 \times 10^{11}</math> vg の 5 例にも投与するプロトコールであったが、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</p>																															

<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>(42 ページ下から18 行目)</p> <p>(43 ページ 1 行目)</p> <p>(43 ページ下から12 行目)</p> <p>(44 ページ上から17 行目)</p> <p>(46 ページ上から17 行目)</p>	<p>藤本健一 (中略)</p> <p>加藤正哉 (中略)</p> <p>久米晃啓 (中略)</p> <p>村松慎一 (中略)</p> <p>池口邦彦 (中略)</p> <p>川上忠孝 (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>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>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>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>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>川上忠孝 (中略) <u>2007 年 自治医科大学神経内科講師</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>(47 ページ上から 2 行目)</p> <p>4 その他必要な資料 (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1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。</u></p> <p>第2のプロトコールは、UCSF で行われている <u>Avigen 社</u> 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1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 <math>9 \times 10^{10}</math> 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、Creregene 社により UCSF で行われている。<u><math>2 \times 10^{11}</math> の低用量群と、<math>8 \times 10^{11}</math> vector genome 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</u></p>	<p>佐藤俊彦 (中略) 2008年 医療法人 DIC 宇都宮セントラル クリニック理事</p> <p>2007年6月に公表された論文(補足文献5)によると、<u>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のプロトコールは、UCSF で行われている <u>Genzyme 社</u> 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1相試験である。第1群では総量 <math>9 \times 10^{10}</math> vg、第2群では総量 <math>3 \times 10^{11}</math> vg の AAV-hAADC2 を両側の被殻に注入する。<u>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>
---	---	---	-------------------