

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

別紙様式第2の別添

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・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・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・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	ウィルスベクターの検出
	ト部 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・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	<u>医療法人 DIC 宇都宮セントラルクリニック・理事</u>	PET 検査

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にとの要請もあった。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

7	(2)類似の遺伝子治療臨床研究の成果 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	<u>医療法人DIC 宇都宮セントラルクリニック・理事</u>
変更理由	実施計画書における事項 1. 論文が発表されたため 2. 米国における実施計画の変更による 3. 所属、職名の変更による 4. 米国における実施計画の変更による 5. 職名および所属機関の名称、役職の変更による 6. 論文が発表されたため 7. 論文が発表されたため 患者説明文書における事項 8. 論文が発表されたため 9. 米国における実施計画の変更による 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 10. 所属機関の名称、役職の変更による		
今後の研究計画	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。		
これまでの研究結果および研究結果の公表状況	〈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。		

	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がほとんど無くなり、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. 大学等にあつては、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。