

評価 13 (Month 10 ± 7 days)

発作記録、一般身体所見 (バイタルサインを含む)

併用薬、有害事象

評価 14 (Month 11 ± 7 days)

発作記録、一般身体所見 (バイタルサインを含む) 併用薬、有害事象

評価 15 (Month 12 ± 7 days)

発作記録、一般身体所見 (バイタルサインを含む)、神経学的所見

AIMS

ビデオ撮影、新版 K 式発達検査、脳波

併用薬、有害事象

臨床検査 (血液、生化学)

<2年目の経過観察開始>

評価 16 (Month 15 ± 14 days)

発作記録、一般身体所見 (バイタルサインを含む)、神経学的所見

併用薬、有害事象

評価 17 (Month 18 ± 14 days)

発作記録、一般身体所見 (バイタルサインを含む)、神経学的所見

AIMS

ビデオ撮影、新版 K 式発達検査

併用薬、有害事象

評価 18 (Month 21 ± 14 days)

発作記録、一般身体所見 (バイタルサインを含む)、神経学的所見

併用薬、有害事象

評価 19 (Month 24 ± 14 days)

発作記録、一般身体所見 (バイタルサインを含む)、神経学的所見

AIMS

ビデオ撮影、新版 K 式発達検査

併用薬、有害事象

PET scan、脳波

臨床検査（血液、生化学）

<3年目の経過観察開始>

評価 20 （Month 27 ± 14 days）

発作記録、一般身体所見（バイタルサインを含む）

併用薬、有害事象

評価 21 （Month 30 ± 14 days）

発作記録、一般身体所見（バイタルサインを含む）、神経学的所見

併用薬、有害事象

評価 22 （Month 33 ± 14 days）

発作記録、一般身体所見（バイタルサインを含む）

併用薬、有害事象

評価 23 （Month 36 ± 14 days）

発作記録、一般身体所見（バイタルサインを含む）、神経学的所見

AIMS

ビデオ撮影、新版 K 式発達検査、脳波

併用薬、有害事象

髄液検査

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）

発作記録、一般身体所見（バイタルサインを含む）

併用薬、有害事象

評価 25 （Month 42 ± 14 days）

発作記録、一般身体所見（バイタルサインを含む）、神経学的所見

併用薬、有害事象

評価 26 （Month 45 ± 14 days）

発作記録、一般身体所見（バイタルサインを含む）

併用薬、有害事象

評価 27 (Month 48 ± 14 days)

発作記録、一般身体所見 (バイタルサインを含む)、神経学的所見

AIMS

ビデオ撮影、新版 K 式発達検査、脳波

併用薬、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)

発作記録、一般身体所見 (バイタルサインを含む)

併用薬、有害事象

評価 29 (Month 54 ± 14 days)

発作記録、一般身体所見 (バイタルサインを含む)、神経学的所見

併用薬、有害事象

評価 30 (Month 57 ± 14 days)

発作記録、一般身体所見 (バイタルサインを含む)

併用薬、有害事象

評価 31 (Month 60 ± 14 days)

発作記録、一般身体所見 (バイタルサインを含む)、神経学的所見

AIMS

ビデオ撮影、新版 K 式発達検査

PET scan、脳波

併用薬、有害事象

臨床検査 (血液、生化学)

研究終了後の長期追跡調査

AADC 遺伝子治療実施後 15 年間にわたり、1 年に 1 回の頻度で以下の項目についてサンプリングを行い、必要時に検査を実施する。

- 1) 転帰
- 2) 一般身体所見、神経学的所見、ビデオ撮影
- 3) AIMS
- 4) 臨床検査 (血液、生化学)

## IX.5.5 予測される副作用およびその対処方法

### IX.5.5.1 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ですが、その可能性を完全に否定することはできない。将来、生殖が可能になった場合には、妊娠・出産について相談する。

### IX.5.5.2 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、大人では 5 % 以下で、出血、感染および麻酔の合併症が主である<sup>40</sup>。小児では実施例が少なく、合併症の頻度は明瞭ではないが、4 歳以上では実施可能である。

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>41</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が、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を得る。

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臨床研究を中断し、外科的治療を含む適切な処置を優先する。

### IX.5.5.3 AADC 遺伝子導入に伴う副作用

治療前は、脳内でドパミン、ノルアドレナリン、アドレナリンおよびセロトニンが欠乏している状態で、その前駆体である L-dopa や 5-HTP が過剰になっている状態である。そこに、代謝酵素を導入するために、カテコールアミン、セロトニンが急激に増加し、一過性にドパミン、セロトニン過剰による症状が出現する可能性がある。台湾での治療で一番多かったのは一過性のジスキネジアで、口部から顔面のジスキネジアで嚥下障害を来し、3 か月間経管栄養を要した例もあった。また、チアノーゼを伴う無呼吸発作が 10 か月間反復した例もあった。

術直後は PICU で管理し、副作用に留意して、出現時には対応する。

## IX.5.6 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

### IX.5.6.1 主要評価項目

AADC 欠損症患者被殻内への AAV-hAADC-2 注入療法の安全性

有害事象に関し、発作記録、一般身体所見、神経学的所見の臨床評価、臨床検査、髄液検査、頭部 MRI、脳波で判定。

#### 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。治療用ベクター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、処置の有無、治療用ベクターとの因果関係、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。

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、治療用ベクター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。すべての重篤な有害事象および治療用ベクター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。

また、本臨床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。

#### B. 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委員会を設置する。同委員会の名称、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：

当該部会は被験者の生命に関わるような本臨床研究の実施に影響を及ぼすおそれのある情報が総括責任者またはその他の研究者により報告された場合に開催することとする。

#### IX.5.6.2 副次的評価項目

AAV-hAADC-2 注入療法の有効性

発作記録、一般身体所見、神経学的所見の臨床評価

運動、認知機能を評価スケールで評価

臨床検査

髄液検査（L-dopa、5HTP、HVA、5HIAA を含む）

頭部 MRI、脳波

被殻注入 AAV-hAADC-2 の発現量

FMT-PET : AADC のトレーサ 6-[<sup>18</sup>F]fluoro-m-tyrosine を使用した positron emission tomography

### IX.5.6.3 臨床研究の中止基準

下記の情報が得られ、本臨床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、本臨床研究を中止する。

- 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. タカラバイオ社が AAV-hAADC-2 の開発、評価、あるいは研究の中止を決めたとき

### IX.5.6.4 臨床研究への参加取りやめおよび脱落基準

本臨床研究では、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、治療用ベクター注入後の調査・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（治療用ベクター注入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。

## IX.5.7 有害事象が発生した場合の措置

### IX.5.7.1 有害事象が発生した場合

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意図しない徴候（臨床検査値の異常も含む）、症状、疾患であり、治療用ベクターとの因果関係は問わない。

本臨床研究で治療用ベクターが注入された被験者に生じるあらゆる好ましくないあるいは意図しない反応（臨床検査値の異常変動を含む）のうち、治療用ベクターとの因果関係が否定できない反応を副作用と定義する。

総括責任者又は分担研究者は、有害事象に対する処置が必要になったことを知った場合、被験者にその旨を伝える。また、総括責任者又はその他の研究者は、有害事象の発現に際して適切な処置を施し、被験者の安全確保に留意し、その原因究明に努める。

また、以下の分類を用いて、症例報告書に記入する。

### 1) 有害事象名と有害事象の程度

有害事象名：総括責任者またはその他の研究者は、可能な限り個々の症状または徴候ではなく、特定の疾患や症候群を確認して症例報告書に記載する。しかし、報告された症状や徴候が特定の疾患や症候群の構成要素とは考えられない場合、別の有害事象として症例報告書に記載する。また、症例報告書に記入する事象名は診療録等の原資料と一致させる。

発現日（時）：有害事象が発現した日時を記入する。

程度（Grade）：有害事象の重症度。「医薬品等の副作用の重篤度分類基準（平成4年6月29日 薬発第80号）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

### 2) 因果関係

治療用ベクターとの因果関係は被験者の状態、既往歴、併用薬剤及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）

- ① 明らかに関連あり：治療用ベクターと時間的に明白な関係があり、その治療に既知（基礎実験及び今までの臨床試験）の反応を示す場合
- ② 多分関連あり：治療用ベクター注入と時間的に明白な関係があり、その治療の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、治療用ベクターとの関連性が否定できない場合
- ③ 関連ないともいえない：治療用ベクター注入と時間的に明白な関係があり、被験者の既往などの本治療以外の要因も推定されるが、治療用ベクターによる可能性も除外できない場合

④ 関連なし：治療用ベクター注入と時間的に関係がないと判断される場合、または本治療に関連ないとする情報がある場合

### 3) 経過

有害事象（症状及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

## IX.5.7.2 重篤な有害事象が発生した場合

重篤な有害事象の定義は下記の 6 分類に従う。

### 【重篤な有害事象の定義】

1. 死に至るもの
2. 生命を脅かすもの
3. 治療のための入院または入院期間の延長が必要となるもの
4. 永続的または顕著な障害・機能不全に陥るもの
5. その他、被験者にとって著しく有害なことが示唆されるもの

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、治療用ベクター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、本臨床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、本臨床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。

治療用ベクター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

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。

#### **IX.5.8 症例記録に関する記録用紙等の様式**

本臨床研究の記録に関する様式（症例報告書）は、別に定める。

#### **IX.5.9 記録の保存および成績の公表の方法**

##### **IX.5.9.1 記録の保存**

本臨床研究に関する記載のすべては、治療中においては、総括責任者が病院内にて管理し、終了後は症例毎に、総括責任者が保存する。保存期間に関しては、本臨床研究の特殊性に鑑み、15年間とする。

##### **IX.5.9.2 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・技術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。また、本臨床研究から得られたデータを学会などで発表、論文として医学雑誌などに発表する場合がある。なお、承認後、結果の一部を添付文書及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被験者のプライバシーは確保される。

#### **IX.5.10 個人情報保護の徹底**

被験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、USB、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、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、USB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

本臨床研究の遂行における個人情報の利用・取り扱いについては、総括責任者は予め被験者の個人情報の利用を公開している場合を除き、速やかに、その利用目的を被験者等に通知し、又は公表しなければならない。本臨床研究で扱う被験者の診療記録をはじめとする個人情報は、主として年齢、病状経過観察、検査データ、本臨床研究の緊急事態発生のための連絡等など、被験者の生命を守るために用いる。その他特別の目的で使用する場合は、事前に被験者に再度説明し了解を得てから使用する。また、本臨床研究の成果検討時や医療向上のためなどを目的に試験成績などを公表・公開する場合は、個人を特定できない形すなわち個人情報を保護して公開する。これらのことは、被験者への同意説明文書中に記載し、被験者へ個人情報の保護および使用目的について通知し同意を得る計画とした。被験者の同意取得は、自由意思によるものであり、臨床研究に参加しない場合であっても被験者の不利益はない。このことは医学研究を行う上で大切な倫理であるため、本臨床研究では、これらのことを同意説明文書に記載し、被験者へ通知している。総括責任者は利用目的の達成に必要な範囲において、個人情報を正確かつ最新の内容に保つよう努めなければならない。

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。

## (3) 第三者提供の制限

総括責任者は、「遺伝子治療臨床研究に関する指針」第六章第九に掲げる内容に従い、あらかじめ被験者等の同意を得ないで個人情報を第三者に提供してはならない。本臨床研究では、外部協力者としてタカラバイオ社が「AAV ベクターの製造、品質管理および技術支援」に限定し関与する。タカラバイオ社の担当者が AAV ベクターに限定した副作用、および効果発現に関する一部データを閲覧するが、本臨床研究の客観的かつ公正な記録が影響を受けることはない。閲覧に際しては、個人を特定できない措置を講じて個人情報を保護する。被験者を特定する情報については総括責任者が厳重に管理する。

第三者への個人情報の提供は予定しておらず、第三者へ個人情報の提供を行う場合は、

適切な目的であることを確認し、「遺伝子治療臨床研究に関する指針」第六章第九に従い、その旨被験者等へ通知する。

#### (4) 個人情報の開示

総括責任者は、保有する個人情報に関し、次に掲げる事項について、被験者等の知り得る状態にしなければならない。

- 1) 臨床研究実施機関の名称
- 2) 個人情報の利用目的
- 3) 個人情報の開示に関する手続き
- 4) 苦情の申し出先

本臨床研究においては、上記事項についての手続きが出来ること、手続きの方法を同意・説明文書に明記した。また、手続きの詳細は自治医科大学の保有する個人情報管理規程に従い、被験者に説明する。

総括責任者は被験者から当該被験者が識別される保有する個人情報についての開示について、自治医科大学の保有する個人情報管理規程に従い求めがあった場合は、遅滞なく必要な対応を行う他、対応結果について被験者に通知しなければならない。

さらに、自治医科大学では個人情報に関する問い合わせ・相談・苦情の窓口を設置し、被験者からの苦情や問い合わせ等に適切かつ迅速に対応できる体制を整えている。

#### 【個人情報に関する問い合わせ・相談・苦情の窓口】

個人情報の保護に関する事項：自治医科大学附属病院経営管理課

(電話 0285-58-7103)

診療情報の開示に関する事項：自治医科大学附属病院医事課

(電話 0285-58-7115)

その他必要な事項

## X.1 遵守する法令／省令等

本遺伝子治療臨床研究は、以下の法令／省令を遵守して実施される。

### 1. 「遺伝子治療臨床研究に関する指針」

(平成 14 年文部科学省・厚生労働省告示第一号、平成 16 年 12 月 28 日全部改正、平成 20 年 12 月 1 日一部改正)

### 2. 「臨床研究に関する倫理指針」

(厚生労働省告示第四百十五号、平成 20 年 7 月 31 日)

### 3. 「遺伝子組み換え生物等の使用等の規制による生物多様性の確保に関する法律」

(平成 15 年 6 月 18 日法律第 97 号)

4. 「遺伝子組換え微生物の使用等による医薬品等の製造における拡散防止措置等について」

(薬食発第 0219011 号、各都道府県知事あて厚生労働省医薬食品局長通知、平成 16 年 2 月 19 日)

5. 「遺伝子治療用医薬品の品質及び安全性の確保に関する指針について」

(薬食発第 1062 号、各都道府県知事あて厚生労働省医薬食品局長通知、平成 7 年 11 月 15 日)

6. 「遺伝子治療用医薬品の品質及び安全性の確保に関する指針の改正について」

(薬食発第 329004 号、各都道府県知事あて厚生労働省医薬食品局長通知、平成 14 年 3 月 29 日)

## X.2 引用文献

---

- 1 Brun L, Ngu LH, Keng WT, Ch'ng GS, Choy YS, Hwu WL, et al. Clinical and biochemical features of aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency. *Neurology*. 2010;75:64-71.
- 2 Hyland K, Clayton PT. Aromatic amino acid decarboxylase deficiency in twins. *J Inherit Metab Dis*. 1990;13:301-4.
- 3 Hyland K, Clayton PT. Aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency: diagnostic methodology. *Clin Chem*. 1992;38:2405-10.
- 4 Hwu WL, Muramatsu S, Tseng SH, Tzen KY, Lee NC, Chien YH, et al. Gene therapy for aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency. *Sci Transl Med*. 2012;4:134ra61.
- 5 Swoboda KJ, Saul JP, McKenna CE, Speller NB, Hyland K. Aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency: overview of clinical features and outcomes. *Ann Neurol*. 2003;54 Suppl 6:S49-55.
- 6 Manegold C, Hoffmann GF, Degen I, Ikonomidou H, Knust A, Laass MW, et al. Aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency: clinical features, drug therapy and follow-up. *J Inherit Metab Dis*. 2009;32:371-80.
- 7 Tay SK, Poh KS, Hyland K, Pang YW, Ong HT, Low PS, et al. Unusually mild phenotype of AADC deficiency in 2 siblings. *Mol Genet Metab*. 2007;91:374-8.
- 8 Hsieh HJ, Lin SH, Liu HM. Visualisation of impaired dopamine biosynthesis in a case of aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency by co-registered <sup>18</sup>F-FDOPA PET and magnetic resonance imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2005;32:517.
- 9 Allen GF, Land JM, Heales SJ. A new perspective on the treatment of aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency. *Mol Genet Metab*. 2009;97:6-14.
- 10 Muramatsu S, Fujimoto K, Katou S, et al.: A Phase I Study of Aromatic L-Amino Acid Decarboxylase Gene Therapy for Parkinson's Disease. *Mol Ther*18: 1731-1735, 2010.
- 11 Christine, C.W., starr, P.A., Larson, P.S., et al. Safety and tolerability of putaminal AADC gene therapy for Parkinson disease. *Neurology* 73, 1662-1669, 2009.
- 12 Gabriele Mittermeyer, Chadwick W. Christine, Kathryn H. Rosenbluth, et al. Long-Term Evaluation of Phase 1 of AADC Gene Therapy for Parkinson's Disease. *Human GENE THERAPY* 23:377-381, 2012.
- 13 Sumi-Ichinose C, Ichinose H, Takahashi E, Hori T, Nagatsu T: Molecular cloning of genomic DNA and chromosomal assignment of the gene for human

- 
- aromatic L-amino acid decarboxylase, the enzyme for catecholamine and serotonin biosynthesis. *Biochemistry* 31: 2229-2238, 1992.
- 14 Bartus RT, Baumann TL, Siffert J et al. Safety/feasibility of targeting the substantia nigra with AAV2-neurturin in Parkinson patients. *Neurology* 80, 1698-701, 2013.
  - 15 Gao G, Vandenberghe LH, Alvira MR, et al. Clades of Adeno-associated virus are widely disseminated in human tissues. *Journal of virology*. 78(12), 6381-6388, 2004.
  - 16 Kay M-A, Manno C-S, Ragni M-V, Larson P-J, Couto L-B, McClelland A, Glader B, Chew A-J, Tai S-J, Herzog R-W, Arruda V, Johnson F, Scallan C, Skarsgard E, Flake A-W, High K-A: Evidence for gene transfer and expression of factor IX in haemophilia B patients treated with an AAV vector. *Nat Genet* 24: 257-261, 2000.
  - 17 Manno C-S, Pierce G-F, Arruda V-R, et al.: Successful transduction of liver in hemophilia by AAV-Factor IX and limitations imposed by the host immune response. *Nat Med* 12: 342-347, 2006.
  - 18 Michal G Kaplitt, Andrew Feigin, Chengke Tang et al: Safety and tolerability of gene therapy with an adeno-associated virus (AAV) borne GAD gene for Parkinson's disease: an open label, phase 1 trial. *Lancet* 369, 2097-105, 2007.
  - 19 Lewitt PA, Rezai AR, Leehey MA et al. AAV2-GAD gene therapy for advanced Parkinson's disease: a double-blind, sham-surgery controlled, randomised trial. *Lancet Neurol* 10, 309-19, 2011.
  - 20 Marks WJ , Ostrem JL, Verhagen L et al. Safety and tolerability of intraputamenal delivery of CERE-120 (adeno-associated virus serotype 2-neurturin) to patients with idiopathic Parkinson's disease: an open-label, phase I trial. *Lancet Neurol* 7, 400-08, 2008.
  - 21 Marks WJ , Bartus RT, Siffert J, et al. Gene delivery of AAV2-neurturin for Parkinson's disease: a double-blind, randomised, controlled trial. *Lancet Neurol* 9, 1164-1172, 2010.
  - 22 Matsushita T, Elliger S, Elliger C, Podsakoff G, Villarreal L, Kurtzman G J, Iwaki Y, Colosi P : Adeno-associated virus vectors can be efficiently produced without helper virus. *Gene Ther* 5:938-45, 1998.
  - 23 Natsoulis G, Kurtzman G-J, Colosi P: High-efficiency AAV helper functions. USA patent 6,365,403, November 29, 1999, 2002.
  - 24 Kearns W-G, Afione S-A, Fulmer S-B, Pang M-C, Erikson D, Egan M, Landrum M-J, Flotte T-R, Cutting G-R: Recombinant adeno-associated virus (AAV-CFTR)

- 
- vectors do not integrate in a site-specific fashion in an immortalized epithelial cell line. *Gene Ther* 3: 748-755, 1996.
- 25 Nakai H, Montini E, Fuess S, Storm T-A, Grompe M, Kay M-A: AAV serotype 2 vectors preferentially integrate into active genes in mice. *Nat Genet* 34: 297-302, 2003.
- 26 Flotte T-R, Afione S-A, Solow R, Drumm M-L, Markakis D, Guggino W-B, Zeitlin P-L, Carter B-J: Expression of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator from a novel adeno-associated virus promoter. *J Biol Chem* 268: 3781-3790, 1993.
- 27 Dass B, Olanow W, Kordower J-H: Gene transfer of trophic factors and stem cell grafting as treatments for Parkinson's disease. *Neurology* 66 (Suppl 4): S89-S103, 2006.
- 28 Russell D-W, Kay M-A: Adeno-associated virus vectors and hematology. *Blood* 94: 864-874, 1999.
- 29 Couto L, Parker A, Gordon J-W: Direct exposure of mouse spermatozoa to very high concentrations of a serotype-2 adeno-associated virus gene therapy vector fails to lead to germ cell transduction. *Hum Gene Ther* 15: 287-291, 2004
- 30 Rosas, LE, Grieves, JL, Zaraspe, K, La Perle, KMD, Fu, H and McCarty, DM (2012). Patterns of scAAV vector insertion associated with oncogenic events in a mouse model for genotoxicity. *Mol Ther* 20: 2098–2110.
- 31 Valdmanis PN, Lisowski L, Kay MA. rAAV-mediated tumorigenesis: still unresolved after an AAV assault. *Mol Ther.* 20(11): 2014-2017, 2012.
- 32 Raper SE, et al.: Fatal systemic inflammatory response syndrome in a ornithine transcarbamylase deficient patient following adenoviral gene transfer. *Mol Genet Metab* 80: 148, 2003.
- 33 Raper SE et al: A pilot study of in vitro liver-directed gene transfer with an adenoviral vector in partial ornithine transcarbamylase deficiency. *Hum Gene Ther* 13:163, 2002.
- 34 Schnell MA et al: Activation of innate immunity in nonhuman primates following intraportal administration of adenoviral vectors. *Mol Ther* 3:708, 2001.
- 35 Zhang Y et al: Acute cytokine response to systemic adenoviral vectors in mice is mediated by dendritic cells and macrophages. *Mol Ther* 3:697, 2001.

- 
- 36 Hacein-Bey-Abina S et al: LMO2-associated clonal T cell proliferation in two patients after gene therapy for SCID-X1. *Science* 302:415, 2003.
- 37 Check E: Gene therapy put on hold as third child develops cancer. *Nature* 433:561, 2005.
- 38 Williams DA and Baum C: Gene therapy - new challenges ahead. *Science* 302:400, 2003.
- 39 Nunes FA et al: Gene transfer into the liver of nonhuman primates with E1-deleted recombinant adenoviral vectors: safety of readministration. *Hum Gene Ther* 10:2515, 1999.
- 40 寺尾 亨, 沖山亮一, 高橋 宏, 横地房子, 谷口 真, 浜田生馬, 長谷川有美:不随運動に対する定位的温熱凝固術, 脳深部電極留置術の合併症についての比較, 検討. *脳神経外科*31: 629-636, 2003.
- 41 Anderson W-S, Lenz F-A: Surgery insight: deep brain stimulation for movement disorders. *Nature Clinical Practice Neurology* 2: 310-320, 2006.

自治医科大学 小児科学

山形 崇倫 様

作業報告書

AAV-hAADC-2 製造一式

< Lot. 試作製造#3 >

平成 26 年 3 月 14 日

タカラバイオ株式会社  
細胞・遺伝子治療センター

受託総責任者: 高蔵 晃

目次

1. 概要 .....	2
2. 使用プラスミド DNA、細胞株および試薬.....	2
3. 方法と結果.....	3
3-1. AAV-hAADC-2 の調製 .....	3
3-2. AAV-hAADC-2 の精製 .....	3
3-3. 精製 AAV-hAADC-2 のベクターゲノム数およびタンパク質純度測定 .....	4
4. 納品物／返却物 .....	4
5. 添付データ .....	4
5-1. SDS-PAGE/銀染色結果.....	4