

令和4年6月24日

別紙様式第5

遺 伝 子 治 療 等 臨 床 研 究 重 大 事 態 等 報 告 書

令和 4 年 5 月 12 日

厚生労働大臣 殿

研 究 機 関	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 (電話番号0285-44-2111) (FAX番号0285-40-8303)
	代 表 者 役職名・氏名	病院長・川合 謙介

下記の遺伝子治療等臨床研究について、重大な事態等が生じたので別添のとおり報告します。

記

遺 伝 子 治 療 等 臨 床 研 究 の 課 題 名	研 究 責 任 者 の 所 属 ・ 職 ・ 氏 名
AADC欠損症に対する遺伝子治療の臨床研究	小児科学・教授 山形 崇倫

遺 伝 子 治 療 等 臨 床 研 究 重 大 事 態 等 概 要 書

申 請 年 月 日	2022年 4月 18日
-----------	--------------

1. 基本情報

研 究 の 名 称	AADC欠損症に対する遺伝子治療の臨床研究
研 究 実 施 期 間	本臨床研究が承認されてから2025年3月31日まで
多施設共同臨床研究	該当 <input type="radio"/> 非該当

2. 研究責任者及び研究機関に関する情報

研 究 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・小児科学・教授	
	氏 名	山形 崇倫	
研 究 機 関	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 0285-44-2111)	
研 究 責 任 者 以 外 の 研 究 者	氏 名	所 属 機 関 ・ 部 局 ・ 職	役 割
	村松慎一	自治医科大学・神経内科学部門・教授	副責任者。適応患者の選択・評価 およびウイルスベクターの管理、PET解析
	小澤敬也	自治医科大学・免疫遺伝子細胞治療学・ 客員教授	ウイルスベクターに関する全般管 理
	小坂 仁	自治医科大学・小児科学・教授	副責任者。患者の管理・評価
	川合謙介	自治医科大学・脳神経外科学・教授	脳内へのベクター注入の管理・助 言
	中嶋 剛	自治医科大学・脳神経外科学・講師	遺伝子導入のための定位脳手術実 施
	大貫良幸	自治医科大学・脳神経外科学・講師	遺伝子導入のための定位脳手術実 施
	多賀直行	自治医科大学とちぎ子ども医療センター 小児手術・集中治療部・准教授	麻酔・術後管理
	村松一洋	自治医科大学・小児科学・准教授	患者の管理・評価
小島華林	自治医科大学・小児科学・講師	患者の管理・評価	

宮内彰彦	自治医科大学・小児科学・講師	患者の管理・評価
池田尚広	自治医科大学・小児科学・講師	患者の管理・評価
栞島真理	自治医科大学・小児科学・助教	患者の管理・評価
山岸裕和	自治医科大学・小児科学・助教	患者の管理・評価
黒川愛恵	自治医科大学・小児科学・病院助教	患者の管理・評価
田中大輔	自治医科大学・小児科学・病院助教	患者の管理・評価
若林慶	自治医科大学・小児科学・病院助教	患者の管理・評価
浅倉佑太	自治医科大学・小児科学・病院助教	患者の管理・評価
倉根超	自治医科大学・小児科学・病院助教	患者の管理・評価
大澤美千代	自治医科大学附属病院臨床研究センター 臨床研究コーディネーター	患者ケア、試験実施の支援
菊地紗奈恵	自治医科大学附属病院臨床研究センター 臨床研究コーディネーター	患者ケア、試験実施の支援
加藤光広	昭和大学医学部・小児科学・講師	対象患者の治療前および安定後の 診療
中村和幸	山形大学医学部・小児科学・特任助教	対象患者の治療前および安定後の 診療
佐藤俊彦	宇都宮セントラルクリニック・院長	PET実施
峰野純一	タカラバイオ株式会社 バイオ産業支援 事業部門・本部長	ベクターに関する技術支援

3. 総括責任者及び総括責任者が所属する研究機関に関する情報（多施設共同臨床研究に該当する場合は、以下の項目を記載すること。）

総 括 責 任 者	所属部局の所在地	(郵便番号)
	所属機関・部局・職	
	氏 名	
研 究 機 関	所 在 地	(郵便番号)
	名 称	
	連 絡 先	(電話番号)

4. 総括責任者以外の研究責任者及び当該研究責任者が所属する研究機関に関する情報（多施設共同臨床研究に該当する場合は、以下の項目を記載すること。）

研 究 責 任 者 ①	所属部局の所在地	(郵便番号)
	所属機関・部局・職	
	氏 名	
研 究 機 関	所 在 地	(郵便番号)
	名 称	

関 ①	連 絡 先	(電話番号)
--------	-------	---------

研 究 責 任 者 ②	所属部局の所在地	(郵便番号)
	所属機関・部局・職	
	氏 名	
研 究 機 関 ②	所 在 地	(郵便番号)
	名 称	
	連 絡 先	(電話番号)

研 究 責 任 者 ③	所属部局の所在地	(郵便番号)
	所属機関・部局・職	
	氏 名	
研 究 機 関 ③	所 在 地	(郵便番号)
	名 称	
	連 絡 先	(電話番号)

5. 倫理審査委員会の見解

倫 理 審 査 委 員 会 の 意 見	<p>今回生じた重篤な有害事象については2022年4月18日に審査を行った。当事象は本研究との因果関係は否定できるものと考え、臨床研究法で規定される重篤な疾病に該当しない。2022年1月20日に退院していることから、回復を確認しており、報告内容に問題ないものとして、全員一致で研究の継続を承認した。</p>	
	倫理審査委員会の長の職名	氏 名
	自治医科大学中央臨床研究審査委員会 委員長	西野 宏

6. 重大事態等の概要

研 究 の 区 分	治療に係る臨床研究	予防に係る臨床研究
研究の目的及び意義	<p>(目的) ヒト芳香族アミノ酸脱炭酸酵素(AADC)欠損症患者に対して、ヒト芳香族アミノ酸脱炭酸酵素 (aromatic L-amino acid decarboxylase : AADC) 遺伝子を組み込んだ2型アデノ随伴ウイルス (adeno-associated virus : AAV) ベクター (AAV-hAADC-2)の遺伝子治療を実施し、その安全性を検証するとともに、運動症状を改善することを目的とする。</p> <p>(意義) AAVベクターの安全性が確認されるとともに、治療法がないAADC欠損症患者に対する治療法が開発される。</p>	

対象疾患及びその選定理由	対象疾患はAADC欠損症 髄液カテコールアミン代謝産物測定、AADC酵素活性測定、遺伝子解析等によりAADC欠損症と確定診断された患者を対象とする。
実施方法	AADC欠損症患者の線条体（被殻）に両側2か所ずつ、AADC遺伝子を組み込んだ2型アデノ随伴ウイルスベクター（AAV-hAADC-2）を定位脳手術的に注入し、臨床症状、運動機能、認知機能、PET等の評価を行い、安全性と治療効果を確認する。
重大事態等の発生時期	2022年1月
重大事態等の内容及びその原因	<p>患者 7歳男子 県外在住 2018年に遺伝子治療実施。</p> <p>（内容）</p> <p>2022年1月：朝、昼といつも通りの食事はできていた。夜間発作あり。よだれが多く夜の食事がとれなかった。</p> <p>翌日：夜の発作の影響で寝付きが悪く、起床が遅くなった。そのため朝食を少ししか食べることができず、そのまま登校した。学校では寝ていたが、お昼前に急に下痢になった。車いすから降りた際、反応が乏しくSpO2が90前後で推移していたため、救急搬送された。そこでは低血糖（デキスター血糖値35mg/dl）と膵臓の数値（アミラーゼ）が高いとのことで入院となった。低血糖についてはグルコース20%20mlを静注し、1時間後に血糖148mg/dlまで改善した。</p> <p>2日後：近医よりかかりつけの病院へ転院し、主治医の診察を受けているとのこと。補液にて低血糖なく経過した。腹部超音波を実施するも膵炎の所見はなかった。転院後の状態は落ち着いていた。</p> <p>4日後：昨日より食事を再開したが摂取状況は良好であり、体調は問題ないと判断され退院となった。</p> <p>2022年2月：かかりつけ医を受診した。採血データ問題なく体調は落ち着いていたとのことだった。</p> <p>2022年2月末：研究の検査実施のため入院。退院後は全身状態落ち着いている。</p> <p>入院先からの情報など発生時の状況を確認したが、低血糖に伴う意識障害で原疾患に伴う事象であり、研究との因果関係はないと考える。アミラーゼ上昇も一過性のものであると思われ、研究との因果関係はないと考える。</p>
その後の対応状況	<p>体調は改善しており、研究は継続していく。</p> <p>低血糖は今後も起こりうる事象であり、全身状態には十分に注意していくとともに家族にも低血糖のリスクと対応方法について再度説明した。</p>

備考 （共同研究機関の実施状況等）	
----------------------	--

（注意）

1. 用紙の大きさは、日本工業規格A列4番とすること。
2. この報告書は、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、楷書ではっきり書くこと。
4. 各項目数行程度で簡潔に記載すること。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. 多施設共同臨床研究に該当する場合は、備考欄に共同研究機関における本重大事態等への対応状況を記載すること。