

平成 30 年 9 月 21 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・佐田 尚宏 

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

## 別紙様式第6の別添

## 遺伝子治療等臨床研究重大事態等概要書

申請年月日	2018年 9月 21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2020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 崇繪	
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
	五味 玲	自治医科大学・脳神経外科・教授	遺伝子導入の定位脳手術術後管理
	水上浩明	自治医科大学・遺伝子治療研究部・教授	ウイルスベクターの管理・検出
	竹内 護	自治医科大学・麻酔科学・集中治療医学・教授	麻酔・術後管理
	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
門田行史	自治医科大学・小児科学・准教授	患者の管理・評価	

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
松本 歩	自治医科大学・人類遺伝学・講師	患者の管理・評価
宮内彰彦	自治医科大学・小児科学・大学院生	患者の管理・評価
中村幸恵	自治医科大学・小児科学・助教	ウイルスベクターの管理・検出 試験実施の支援
菜島真理	自治医科大学・小児科学・助教	患者の管理・評価
後藤昌英	自治医科大学・小児科学・助教	患者の管理・評価
池田尚広	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・大学院生	患者の管理・評価
嵯峨 泰	自治医科大学・遺伝子治療研究部・准教授	試験実施の支援
山崎晶司	自治医科大学・臨床研究センター・副センター長	患者ケア、試験実施の支援
高津戸文江	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
前田由利子	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
久保田哲夫	安城更生病院・小児科・小児神経科部長	対象患者の治療前および安定後の 診療
井手秀平	東京都立北療育センター城南分園・園長	対象患者の治療前および安定後の 診療
益山龍雄	東京都立東部療育センター・小児科診療部長	対象患者の治療前および安定後の 診療
一瀬 宏	東京工業大学生命理工学研究科・教授	ベクター品質評価・患者検体解析
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。）

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①	所 在 地	(郵便番号 )
	名 称	
	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

倫理審査委員会の見解	今回生じた有害事象となる側弯に対する脊椎の固定術については、専門委員を含めた安全・効果評価・適応判定部会および遺伝子治療等臨床研究倫理審査委員会において審議が行われた。まず、安全・効果評価・適応判定部会では、本研究のAACDC欠損症に起因する麻痺性側弯と考えられ、治療により運動量が増えるという改善効果に伴い進行したものであり、適切な対応を行ったと判断された。引き続き行われた遺伝子治療等臨床研究倫理審査委員会においても、今回の有害事象は、適切な対応がなされており、術後経過も良好であることから、
------------	--

	本研究の実施・継続に影響をあたえるものではないと判断された。以上から、審議の結果、報告内容に問題はなく、全員一致で承認された。	
	倫理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等臨床研究倫理審査委員会 委員長 自治医科大学医学部機能生化学部門教授	遠藤 仁司 (印)

#### 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	<p>対象疾患はAADC欠損症</p> <p>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。</p>	
実施方法	<p>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。</p>	
重大事態等の発生時期	<p>遺伝子治療実施から1年6か月後</p>	
重大事態等の内容及びその原因	<p>患者 10代男子 海外在住</p> <p>2017年に遺伝子治療実施。</p> <p>(内容)</p> <p>遺伝子治療実施から1年6か月後に側弯に対する脊椎の固定術を受けたと、固定術施行翌日に連絡あり。</p> <p>実施施設は海外居住地の病院。</p> <p>経過の概略は以下の通り。</p> <p>遺伝子治療前のレントゲン評価では、側弯は軽度で、Cobb角はおおよそ30度程度であった。一般的に腰椎は40度くらいまでは装具で経過を見て、それ以上進行した場合は手術適応とされているため、当院では経過観察に止め、目立った進行もなかったためそのまま退院した。</p> <p>自国に帰国後、側弯が進行し50度くらいになったため(腰椎下部に強い)、脊椎固定術が必要と判断された。</p>	

	<p>(原因)</p> <p>側弯症専門である、自治医科大学とちぎ子ども医療センター小児整形外科 吉川一郎教授の意見を踏まえた考察</p> <p>AADC欠損症に起因する、麻痺性側弯である。</p> <p>AADC欠損症では、筋力・筋緊張低下から、側弯を来す患者は多く、程度は軽度から重度まで様々である。本患者も遺伝子治療前から側弯はあったが、手術適応のレベルではなかった。しかしながら、遺伝子治療後に時間経過とともに進行してきたため、脊椎の固定術が実施された。</p> <p>放置すると今後も進行が見込まれるので、本症例における手術は妥当である。</p> <p>側弯が進行した理由として、以下の事が考えられる。</p> <p>①遺伝子治療後も、改善傾向ではあるが、筋力・筋緊張低下は残存しており、原疾患の進行と、側弯が進みやすい年齢であること。</p> <p>②遺伝子治療により、運動機能が改善し、座位、立位を取る時間が長くなって重力の影響を受けることが多くなり、側弯が進行した。また、筋力が強くなったものの、左右差があるため、側弯が増強された。</p> <p>本症例においては、患者さんの脊椎の成長に合わせて脊椎内固定金属の調整可能な手術法を実施しているため、今後の患者さんの成長に合わせて2回/年程度の固定金属の調整（延長）が実施される見込みである。</p>
その後の対応状況	術後の状態は安定しており、固定術施行4日後に退院した。

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。