

遺 伝 子 治 療 等 臨 床 研 究 重 大 事 態 等 報 告 書

平成31年 4月 10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 (職印)

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	2019年 4月 10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 崇倫 (印)	
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
栗島真理	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	氏	
	名	
研究機関	所在地	(郵便番号)
	名称	
連絡先	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 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 意 見	<p>今回生じた有害事象となる創部離開については、専門委員を含めた安全・効果評価・適応判定部会及び遺伝子治療等臨床研究倫理審査委員会において、以下のとおり質疑応答がなされた。</p> <p>① このようなケースが起こりうる可能性について質問があり、脳外科手術後に離開などの創トラブルが起こる頻度は小児では約5%で、成人の約2%に比べるとやや高いが、この点については、手術のインフォームド・コンセントを取る際に説明し、理解と同意を得たと研究責任者（小児科）と分担者（脳神経外科）の医師から説明があり納得された。</p> <p>② ベクターの拡散の可能性について質問があり、これまで小児8例を含めて十数</p>
------------------------	---

	<p>例に本遺伝子組み換え生物等の脳内投与を行ったが、全例において手術翌日の血液PCRで本遺伝子組み換え生物等は検出されなかった。当該症例においては、創部離開により脳脊髄液が漏出したのが術後15日目で、腰椎穿刺により採取した脳脊髄液のPCR検査で本遺伝子組み換え生物等の陰性を確認したのが術後17日目であった。時系列上は検査を行ったのが漏出の2日後ではあるものの、ほぼ同時期であること、脳定位手術により本遺伝子組み換え生物等が脳実質から脳脊髄液中に漏れる量は血中に漏れる量より少ないと考えられることから、環境中に本遺伝子組み換え生物等が拡散した可能性は限りなく小さいと考えられる。もし仮に拡散があったとしても、量的にはごく微量であり、本遺伝子組み換え生物等の宿主であるAAVはヘルパーウイルス非存在下では増殖できないことも考慮すると、生物多様性に影響を与えることはないと考えられると研究責任者（小児科）と分担者（脳神経外科）の医師から説明があり納得された。</p> <p>③ 退院後の経過観察及びかかりつけの医療機関との連携等について質問があり本遺伝子治療を受けた患者は全て、退院後は自治医科大学で直接、または、居住地近くの第三次医療機関にてフォローしている。退院に際しては、それらの医療機関（元々の主治医）にあてて詳しい経過説明と今後の扱いを記した紹介状を持たせて受診させ、必要に応じて電話や電子メール等で補っていると研究責任者（小児科）と分担者（脳神経外科）の医師から説明があり納得された。</p> <p>④ 定位脳手術による遺伝子治療後の注意点等を退院時に保護者へどの程度詳しく説明したかという質問があり、退院時に行った説明・指導について研究責任者（小児科）の医師から説明があった。委員から、担当医師だけでなく看護師など他の職種からも立場を変えて説明を重ねた方が良いという指摘があり、担当医師は今後そのように対応していくことで了承した。</p> <p>以上を踏まえ審議した結果、創部離開に対する処置等の対応には問題なく、本重大事態は研究の実施・継続に影響をあたえるものではなく、報告内容に問題はないという判断が、全員一致で承認された。</p> <table border="1" data-bbox="758 1238 1430 1547"> <tr> <td data-bbox="758 1238 1204 1317">倫理審査委員会の長の職名</td> <td data-bbox="1204 1238 1430 1317">氏名</td> </tr> <tr> <td data-bbox="758 1317 1204 1547">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</td> <td data-bbox="1204 1317 1430 1547">遠藤 仁司（印）</td> </tr> </table>	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）
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	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	平成30年12月
重大事態等の内容及びその原因	<p>対象患者： 男児 2018年11月に遺伝子治療実施</p> <p>内容： 平成30年11月に定位脳手術による遺伝子治療を行なった。手術後10日目に、気道の感染と考えられる38度台の発熱、痰の増加があり、CRP 0.06であった。細菌感染の根拠はなかったが、抗生物質（スルバシリン）静注し、当日中に解熱、軽快した。その後の経過は良好で、予定通りに手術後14日目に退院した。入院中に創部の炎症所見や髄液漏出はなかった。</p> <p>手術後15日目18時頃に、自宅で頭部手術創部が湿潤していることに母が気づき、当院小児科へ電話相談があった。当院へは遠方で来院困難であるため、翌日、近隣の医療機関への受診を指示し、当院から受診医療機関へ診察依頼をした。神受診医療機関の脳神経外科による対応で創部を確認したところ、右側の創部後端の一部が離開し、皮下のバイクリル糸が露出していた。浸出した髄液と創部を洗浄した生理食塩水はガーゼ吸着し、滅菌処理した。4-0ナイロン糸で3針縫合し閉創した。同神経内科により血液検査を行い WBC7000、CRP0.06と炎症反応の上昇はないことを確認した。髄膜炎の予防目的にセフトリアキソン700mg (50mg/kg/回)を投与し帰宅した。翌日、当院へ受診で対応する方針とした。</p>
その後の対応状況	<p>(1)経過と対応 手術後17日目の朝から38度台の発熱があった。当院へ到着後に各種検査を行なった。血液検査 WBC9100、CRP1.87と炎症反応は微増していた。抗菌薬は髄膜炎を想定してメロペネム、バンコマイシン静注を開始した。腰椎穿刺による髄液検査結果は細胞数1/3、髄液糖61（血糖102）、髄液蛋白24で、グラム染色では細菌は検出されず、髄膜炎は否定的と考えた。細菌培養でも菌は検出されなかった。</p> <p>発熱に関しては、原疾患により元来気道分泌が多く、発熱後にさらに増加し、胸部レントゲンで肺門部陰影がやや増強していることから、誤嚥性肺炎が原因と判断した。髄液漏の発見後、早期に対応できたため、重篤な中枢神経感染症は回避できたと考えられる。しかし、今後増悪することも懸念されるため、入院し広域スペクトラムの抗菌薬を使用しながら慎重に経過観察する方針とした。</p> <p>入院した手術後17日目の夜からは解熱した。</p> <p>手術後18日目はCRP 2.95であったが、手術後20日目にはCRP 0.27、手術後23日目にはCRP 0.05と低下したため、メロペネム、バンコマイシンを終了した。また、予定検査であった術後1か月の髄液検査（手術後24日目実施）時の髄液細胞数2/3と上昇していなかった。</p> <p>退院可能な状態であるが、術後1か月評価のための検査を続けて実施した。創</p>

	<p>部、全身状態とも問題なく、手術後 30 日目に検査終了し退院した。</p> <p>(2) カルタヘナ法第一種使用規程に関連した、ベクターの拡散について</p> <p>頭部から漏出した髄液は微量であり採取できなかったが、手術後 17 日目に髄膜炎の検査のために採取した髄液を用いて、ベクターの有無について PCR 検査を実施したところ、ベクターのゲノムは検出されなかった（遺伝子治療研究部・水上浩明教授実施。写真添付）。腰椎穿刺により採取した髄液のため遺伝子治療による術創と採取部位は異なるが、髄液は循環していること、採取した時期が漏出から 2 日しか経過していなかったことから、漏出した髄液にもベクターは存在しなかったと考えられる。</p> <p>組織に注入された AAV は急速に細胞に感染するため、細胞外に長期間とどまることはないと推定される。本遺伝子治療では、脳実質内に AAV 注入しているため、術直後にベクターが漏出するとすれば、髄液より血液中に入る可能性が高い。現在の治療プロトコールでは、これに対して慎重に対応するため、術後 2 日は個室隔離し、血液の PCR でウイルスベクターが排泄されていないことを確認して隔離解除しており、さらに 2 週間入院管理をしている。よって、退院後にベクターが拡散するリスクは想定していなかった。さらに、今回、手術後 17 日目の髄液にてベクターが存在しないことが確認された。よって、術後 2 週間で退院した後に髄液漏出が起こったとしても、環境中へ組換え AAV ベクターが放出されることはないと判断している。</p>
--	---

<p>備考 (共同研究機関の実施状況等)</p>	<p>(脳神経外科・中嶋剛医師の見解)</p> <p>当該患児における手術創部の一部（右前頭部皮膚切開の断端、約5mm長）にて創傷治癒が脆弱であったため、強固な創傷治癒が得られるまでの一時的な追加処置として再縫合を行った。治癒が得られるまでの間、慎重に経過を見るために入院措置とした。</p> <p>。浸出液は微量であり、縫合し直したことから、髄膜炎発症、あるいは髄液の再漏出は予防できている。</p> <p>今後は、手術創が完全に治癒するまでドレープ材の貼付を行う様、家族と受診医療機関に申し送る。また万が一のために、髄液漏出等の場合の処置（手袋使用、ガーゼなど吸着した物を密閉し持参等）について患者家族の指導や受診医療機関への通知を徹底するなど、第三者への感染等を防止するよう、さらに努めることが必要である。</p> <p>(主治医の評価)</p> <p>本有害事象は、脳外科手術という手術手技に伴って一般に起こりうるものであり、ベクターや遺伝子治療自体との因果関係はないと考えられる。</p> <p>術後の縫合離開は小児では時々見られるものであり（頻度約5%）、栄養状態や体動の多さなどが背景因子として挙げられている。本児の場合、総蛋白やアルブミンなどの検査値は正常範囲内だったものの栄養状態が極めて良好というほどでもなく、創の癒着が遅れ気味だった可能性はあり得る。退院後、さらに洗髪等の刺激が加わって、創が離開したのと考えられる。</p>
------------------------------	---

(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。