

## 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 見 解	<p>今回生じた有害事象である低血糖による痙攣発作については、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、痙攣の処置方法、保護者への教育、痙攣による脳への影響等について確認がなされた。審議の結果、今回の痙攣発作による後遺症はなく、痙攣発作に対する処置等の対応にも問題はないことから、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、報告内容に問題ないものとして、全員一致で承認された。</p>	
	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	平成31年2月	
重大事態等の内容及びその原因	<p>2017年7月 AADC 欠損症に対し遺伝子治療施行。</p> <p>14日後に退院、以後、自宅にて療養、定期的に自治医科大学附属病院を受診していた (3ヶ月ごと)。術後の体調は安定していた。術前を含めた経過中に、痙攣重積や症候性低血糖発作は見られていなかった。</p> <p>2019年1月 最終受診、リハビリテーションを行った。特に体調不良はなく身体診察上も変わった様子はなかった。</p> <p>2019年2月 日中は普段と変わらず元気な様子だったが、夕食が普段の半分くらいしか摂取できなかった。</p> <p>翌朝も食欲がなく、眠そうで2、3口しか食事がとれなかった。</p> <p>同日 9:45 頃から全身強直痙攣が出現し、10:25 当院に救急搬送された。</p> <p>ジアゼパム 0.3mg/kg 静注で痙攣はいったん消失した。その際血糖値が 18mg/dl と低値であることがわかり、20%糖液 20ml を静注し、糖を含む製剤での補液を開始した。血糖値はその後の再検で 231mg/dl と改善していた。</p> <p>意識が戻らないまま 11:09 再度強直発作が出現したため、ミダゾラム 0.15mg/kg を投与し、11:15 鎮痙。ホスフェニトイン 22.5mg/kg を投与し、12時頃から意識レベルも徐々に改善した。</p> <p>前日夜からの食欲不振があり、原疾患に起因した低血糖による発作と現時点では判断している。食欲不振の原因として、入院後に軟便があり、入院翌日には CRP が 0.96</p>	

	と軽度上昇しており、胃腸炎があったと考えられる。
その後の対応状況	<p>入院の上経過観察を行った。</p> <p>2回目の痙攣以後再燃はなく、意識レベルも改善傾向となった。</p> <p>低血糖も速やかに改善した。</p> <p>入院翌日までは傾眠傾向であったが、2日目からは入院前のレベルに戻っている。</p> <p>脳波検査上、てんかん波や徐波等はなく、頭部MRI検査でも、特記すべき異常所見はなかった。</p> <p>今後、空腹時の血糖値について経過観察予定。本児は、これまで無症候性低血糖(血糖値50程度)はあったが、高度の低血糖やそれによる痙攣はなかった。今回は経口摂取不良に加えて感染症(胃腸炎)による異化亢進、遺伝子治療実施後の運動機能改善や体重増加(治療前の8.7kgから現在10.7kg)による糖需要増大などが低血糖を増悪させた可能性がある。</p> <p>AADC欠損症では、内因性カテコールアミン欠乏により血糖上昇が起こりにくいなどの潜在的低血糖要因が存在し、高頻度ではないが、経口摂取不良などで症候性低血糖を起こすこともあり得る。これまで、遺伝子治療前に症候性低血糖の既往がある児も含め、遺伝子治療後に低血糖発作を起こした患者はいなかった。本遺伝子治療は、被殻への遺伝子導入による運動機能の改善を期するものであり、経口摂取が増えて低血糖発作は起こりにくくなったと思われるが、全身的なカテコールアミン代謝改善による直接的血糖上昇までは期待できない。今後、食事摂取が低下した時には、糖分を含んだ飲み物や捕食を行う様に更に指導を徹底する。</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。