

2019年 5月 30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 5月 30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 (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
	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
	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	

	栞島真理	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

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	所属部局の所在地	(郵便番号)
---	----------	---------

究 責 任 者 ③	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停留精巣に伴う精巣摘出手術について、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、治療対象症例に停留精巣が見出されたもので、遺伝子治療との因果関係はないと判断された。停留精巣は放置すると腫瘍化する恐れがあることから摘出術が行われ、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、術後経過も順調であることから、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。</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	2019年4月
重大事態等の内容及びその原因	<p>2015年6月AADC欠損症に対し遺伝子治療施行。退院後、自治医科大学附属病院および地元のかかりつけの医療機関を受診していた。術後の体調は安定し、運動発達も得られていた。</p> <p>以前から、左の精巣を触れないことが気になっていたことをかかりつけの医療機関の主治医に相談し、泌尿器科紹介受診した結果、停留精巣と診断された。精巣は鼠径部に存在していた。精巣が腹腔内にあると腫瘍化のリスクがあるため、摘出術をすることになり、2019年4月、入院、全身麻酔下で左精巣摘出術を受けた。</p> <p>停留精巣は、生下時からあったと考えられるが、気付かれずにいた。今回、母が相談したことから診断に至ったもので、遺伝子治療との因果関係はない。</p>
その後の対応状況	<p>術後経過は順調で、退院後の経過も順調である。</p> <p>摘出した精巣は、肉眼的に腫瘍化している様子はなかったが、病理検査実施中である。</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。