

別紙様式第 6

遺 伝 子 治 療 等 臨 床 研 究 重 大 事 態 等 報 告 書

平成 30 年 3 月 5 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)
	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

遺 伝 子 治 療 等 臨 床 研 究 重 大 事 態 等 概 要 書

申 請 年 月 日	平成30年3月5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	平成 27 年 4 月 14日から 年 月 日まで
多施設共同臨床研究	該当 ☐ 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・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	
	連 絡 先	栃木県下野市薬師寺3311-1 (電話番号 0285-58-7366)	
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・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・教授	遺伝子導入のための定位脳手術実施
	中嶋 剛	自治医科大学・脳神経外科・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
	小島 華林	自治医科大学・小児科学・助教	患者の管理、評価

松本 歩	自治医科大学・小児科学・助教	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・大学院生	ウイルスベクターの管理 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	ウイルスベクターの管理、検出
吉尾 卓	自治医科大学附属病院・臨床研究支援センターとちぎ臨床試験推進部・部長	試験実施の支援
山崎 晶司	自治医科大学附属病院・臨床研究支援センターとちぎ臨床試験推進部・副部長	試験実施の支援
高津戸 文江	自治医科大学附属病院・臨床研究支援部・臨床研究コーディネーター	対象患者のケア、相談。インフォームドコンセント取得への協力等、研究の支援。
山口 文江	自治医科大学附属病院・臨床研究支援部・臨床研究コーディネーター	対象患者のケア、相談。インフォームドコンセント取得への協力等、研究の支援。
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	
研究機関	氏 名	
	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	所属部局の所在地	(郵便番号)
---	----------	---------

研究 責任 者 ①	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	本有害事象の発生は、遺伝子治療実施前に感染症に罹患し入院したという案件であり、「遺伝子治療等臨床研究に関する指針」第2の25の重篤な有害事象（治療のための入院又は入院期間の延長が必要となるもの）に該当するため、重大事態等の発生として報告する。審議では、現在全身状態は改善しており、遺伝子治療実施時期を約1ヶ月延期して実施することは妥当であるとの意見でまとまった。当該遺伝子治療臨床研究の継続の可否について、審議の結果、継続可とする。	
	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	(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。 (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。
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	2018年1月23日
重 大 事 態 等 の 内 容 及 び 其 の 原 因	患者 3歳11か月男児 生後3か月頃から眼球上転発作、ジストニア発作あり。現在まで顎定なし。随意運動ほとんどなし。低血糖(血糖16) でけいれんの既往あり。 2歳時にAADC欠損症の診断。 2017年12月12日に臨床研究参加の同意取得。治療前の検査実施中。 遺伝子治療を2月19日に計画していた。 (内容) 1月23日：午後から発熱(40度)で発症し、同日 熱性痙攣を併発したため、ジアゼパム坐剤挿肛後、神奈川県 大和市立病院 小児科へ救急搬送された。痙攣は30分程度持続し病着時には頓挫していた。インフルエンザ迅速検査にてインフルエンザA型感染症と診断され、同日緊急入院した。呼吸状態の不安定さがあったようで、酸素吸入を行った。痙攣頓挫後は、意識状態は平素と同様であった。治療は補液とともに、ラピアクタ点滴静注にてインフルエンザ治療が行われた。 1月24日：発熱持続。 1月25日：解熱。(同日、母より入院した事の連絡あり。併せて母自身もインフルエンザ感染症罹患し静養中とのこと。) 1月26日：酸素吸入量・時間を漸減開始し、日中は室内気で酸素化が保たれていたとのこと。食事も経口摂取が可能となっている。(大和市立病院および母へ電話にて状況確認した) 解熱後は、通常と同様の様子であり、近日退院予定とのこと。
そ の 後 の 対 応 状 況	1月29日 全身状態良好だが、眠るとSpO₂ 93位に低下するため、経鼻で酸素0.5l/分使用継続していた。 1月30日 発熱し、痰が増加、CRP 1.78に上昇したため、インフルエンザ後の二次感染により細菌性気管支炎の合併と考えられ、抗生物質の治療が開始された。 1月31日 解熱。

	2月1日現在、まだ酸素吸入を継続しているが、呼吸状態・全身状態は改善傾向。 2月3日に大和市立病院を退院した。 遺伝子治療を2月19日（月）に予定していたが、安全性を考えて、4月以降に延期する。
--	---

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。