

1. 遺伝子治療等臨床研究に関する実施施設からの報告について

【自治医科大学附属病院】

課題名：AADC 欠損症に対する遺伝子治療の臨床研究

○ 重大事態等報告書・・・・・・・・・・・・・・・・ P. 1

2. 「遺伝子治療等臨床研究に関する指針」の改定について

2－1 遺伝子治療等臨床研究に関する指針の一部を改正する件（案）
に関する御意見募集について・・・・・・・・ P. 1

2－2 遺伝子治療等臨床研究に関する指針の一部を改正する件（案）
（概要）・・・・・・・・・・・・・・・・ P. 3

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1月26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1月26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
嵯峨 泰	自治医科大学・遺伝子治療研究部・准教授	患者の管理、評価 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	
	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	所属部局の所在地	(郵便番号)
---	----------	---------

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、遺伝子治療実施前の評価のための検査時における案件であり、「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、検査時の麻酔による危険性について、患者説明書・同意文書への追記を検討することが望ましいという参考意見があった。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	2017年12月19日 遺伝子治療実施前、麻酔下での頭部MRI検査実施時。
重 大 事 態 等 の 内 容 及 び 其 の 原 因	患者 3歳10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。 遺伝子治療は2月に計画中。 (内容) 全身麻酔下での頭部MRI検査のため15:00入室。 全身状態に著変なし。 朝から食止めであり、入室時に輸液が生理食塩水でされていたものをフィジオ140に変更。SpO₂ 96%。 15:13から麻酔科医により麻酔導入開始。この時、口腔内に分泌物多く、軽度陥没呼吸あり、SpO₂ 86%。 プロポフォール、フェンタニルおよびエスラックスを順次静脈注射。 15:14 SpO₂ 75-76%に低下。口腔内分泌物多量。 マスク換気を行うも硬く、換気困難でSpO₂ 61%になった。 15:16 SpO₂ 50%台、心拍 30回/分台になり、心臓マッサージをしながら、硫酸アトロピン追加静脈注射、気管内挿管を行い、換気可能になった。血圧は最低 58/38mmHg。 15:18 SpO₂ 95%に上昇。血圧 125/96 mmHg、心拍 138回/分に上昇。 全身状態の安定を確認し、MRI検査は実施。 16:27 血糖測定し31mg/dl に低下していたため、ブドウ糖静脈注射施行。 帰室後の採血で、 ・代謝性アシドーシス (pH 7.349, PCO₂ 29.4mmHg, HCO₃⁻ 15.8 mmol/l, BE -8.3mmol/l) ・肝機能障害 (AST 668 IU/l, ALT 323 IU/l, LDH 569 IU/l, CPK 24 IU/l) ・右下葉、左上葉の一部に無気肺

	を確認。 ・MRI diffusionで浮腫の可能性を示唆する右後頭部高信号があった。 (原因) 麻酔薬（プロポフォール, フェンタニル）および筋弛緩薬（エスラックス）静脈注射後に、フェンタニルの副作用と考えられる全身の筋強直による換気不全が起こり、低酸素血症、徐脈になったと考えられた。血圧は最低58/38mmHgで、高度な循環不全には陥っていない。 また、前夜の夕食後から食事摂取しておらず、輸液も生理食塩水で行われていたために低血糖（31mg/dl）になっていた。低血糖によるけいれん、意識障害は起こしていなかった。 これらに起因し、代謝性アシドーシスと肝機能障害、および頭部MRIで浮腫が推定される所見が出現したと考えられる。 フェンタニルによる全身の筋強直による低酸素血症が起こり、速やかに対応したが、低血糖が基礎にあり、これらの症状を起こしたと推定された。 さらに、口腔内に大量の唾液がある状態で緊急に気管内挿管したため、右下葉、左上葉の一部に無気肺／肺炎が起こった。
その後の対応状況	・低酸素血症、徐脈に対しては、筋弛緩剤効果発現と気管内挿管により、低酸素全体の時間は3-4分程度で、低酸素状態は速やかに改善し、心拍数も正常化した。一連の対応は速やかに行った。 ・低血糖確認後、ブドウ糖の輸液と静脈注射実施。 ・アシドーシス補正、脳浮腫予防、肝庇護剤、抗生物質等の治療を実施した。 ・19日当日の全身状態は、各症状と発熱してきたこともあり元気はなかったが、上記治療実施後、徐々に活気は出て来た。アシドーシス補正、脳浮腫予防は当日のみで終了にした。 ・翌20日朝には、肝機能もAST 290 IU/l, ALT 292 IU/lと改善傾向で、夕方にはAST 181IU/l, ALT 243IU/lになった。また、解熱した。 全身状態は検査前と大きな違いは見受けられない。食事摂取して、テレビを見て笑ったりもしている。 ・数日間の経過を見ながら肝庇護剤、抗生物質を中止した。MRIを再検し、異常所見はなかった。後遺症は残していない。 経過は、発症日に病院長に報告し、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でも審議された。 倫理審査委員会の意見を踏まえ、麻酔の副作用に関してより明確に説明することと、研究実施計画書と参加のしおりに、手術だけではなく検査の際も麻酔が必要であることがわかるような説明記載にする。 低血糖に関しては、長時間の絶食になる場合には、糖の入った輸液で行う様に注意する。
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。