

## 遺 伝 子 治 療 等 臨 床 研 究 重 大 事 態 等 報 告 書

平成 30 年 8 月 28 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

申 請 年 月 日	2018年 8月 28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	<input checked="" type="radio"/> 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 	
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	
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 意	<p>今回生じた有害事象となるRS感染症については、専門委員を含めた安全・効果評価・適応判定部会において、本研究と直接的な関係がなく、適切な対応を行ったと判断された。入院加療後、速やかに退院し、全身状態は良好でありRS感染の前と変わらないことから、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、本研究と直接的な関係がなく、かつ適切な対応がなされていたとして、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>						
	<table border="1"> <tr> <td>倫理審査委員会の長の職名</td> <td>氏 名</td> </tr> <tr> <td>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</td> <td>遠藤 仁司 (印)</td> </tr> <tr> <td>自治医科大学医学部機能生化学部門 教授</td> <td></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	遠藤 仁司 (印)	自治医科大学医学部機能生化学部門 教授	
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	遠藤 仁司 (印)						
自治医科大学医学部機能生化学部門 教授							

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	<p>遺伝子治療実施から1年後</p>
重大事態等の内容及びその原因	<p>対象患者：症例6、5歳男児</p> <p>2017年7月10日に遺伝子治療実施</p> <p>内容と原因：RSウイルス感染症による呼吸困難、経口摂取低下のため入院した。遺伝子治療実施から1年後に38度台の発熱、咳、鼻汁、鼻閉が出現した。発熱から1日後に自治医大小児科外来受診。酸素化は保たれており、去痰薬処方され帰宅。発熱から2日後の朝から呼吸困難あり、食事、水分摂取が低下したため外来再診した。RSウイルス抗原陽性。SpO<sub>2</sub> 90台前半に低下することもあり、経口摂取低下もあるため、夕方に入院した。</p> <p>入院時の身体所見上、37.4度、軽度陥没呼吸あり、聴診上喘鳴あり。経鼻酸素吸入下でSpO<sub>2</sub> 96%。</p> <p>WBC 2800, CRP 0.27</p> <p>胸部レントゲン上、軽度過膨張所見はあるが肺炎の所見はなし。</p> <p>RSウイルスによる急性細気管支炎と診断。</p> <p>感染源は不明であるが、療育施設等の集団で感染したと考えられる。(本来、RSウイルス感染は冬季に流行するものであるが、本年は、継続的に入院患者が出ている状態である。)</p>
その後の対応状況	<p>入院後、輸液と経鼻酸素吸入実施。</p> <p>発熱から2日後は、喘鳴はあるものの、経皮酸素測定で低下はなく、状態は安定していた。</p> <p>発熱から3日後は、痰も多くなり、陥没呼吸等の呼吸困難症状も出てきたため、nasal high flow装着。ステロイド、抗生物質静注も併用。</p> <p>発熱から5日後からは呼吸状態も改善し始め、食事も摂れるようになった。</p>

	<p>発熱から6日後からは治療を徐々に軽減、発熱から7日後にはステロイド、抗生物質終了。</p> <p>発熱から9日後にnasal high flow終了。</p> <p>発熱から11日後に退院した。</p> <p>退院時には、全身状態良好で、RS感染前と変わりなし。</p>
--	--

<p>備 考 (共同研究機関の実施 状況等)</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。