

令和 2 年 3 月 19 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	2020年 3月 19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	麻酔・術後管理	

	・教授	
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
菜島真理	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	
研	氏 名	
	所 在 地	(郵便番号)

究 機 関	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

倫理審査委員会の意見	<p>今回、対象者の成長に合わせて側弯手術の固定のロッドの位置を変える手術施行後、創部化膿のため治療入院したことについて、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、対象者に発生した事象は、発症ならびに経過とも、遺伝子治療との因果関係はないと判断され、また、適切に治療されており、本研究の継続に影響を及ぼすものではないと判断された。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、適切に対応がなされており、化膿は治癒しており再燃もなく順調であることから、本研究の実施・継続に影響はないと判断された。以上のことから、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 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>2019年8月</p>	
重大事態等の内容及びその原因	<p>対象患者：13歳男児 (海外在住) 平成29年2月に遺伝子治療を実施</p> <p>内容と原因：8月に成長に合わせて側弯手術の固定のロッドの位置を変える予定手術を実施し、2日後に退院した。 手術の翌日に、便で創部が汚染され、化膿し、膿瘍化した。</p>	

	<p>手術 2 週間後に、背部術創を約 3cm 切開し、排膿、化膿部位を洗浄し、2 日間ドレナージを置いて、抗生物質を 4 日間入院して静注し、その後内服で計 2 週間使用して、軽快した。</p> <p>感染は深部までは至らず、骨には達していなかった。局所的な化膿のみで全身状態の悪化はなかった。</p> <p>9 月軽快時の血液検査結果 白血球数 8400、好中球数 5250、赤沈 27mm/h (悪化時の結果は入手出来ず)</p> <p>2020 年 1 月情報入手時点で、症状なく、元気に過ごしている。</p>
その後の対応状況	<p>排膿、抗生物質治療後の経過は順調で、化膿は治癒している。</p> <p>順調にリハビリ実施している。</p> <p>今回のロッド位置変更手術時は注意して実施して貰う。</p>

備考 (共同研究機関の実施状況等)	<p>遺伝子治療との関連性はないと考える。</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。