

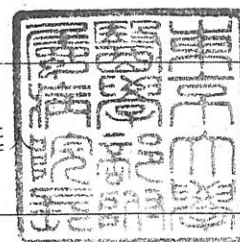
別紙様式第5

遺 伝 子 治 療 臨 床 研 究 重 大 事 態 等 報 告 書

平成 27 年 4 月 20 日

厚生労働大臣 塩崎恭久 殿

実 施 施 設	所 在 地	東京都文京区本郷 7-3-1 (郵便番号 113-8655)
	名 称	東京大学医学部附属病院 (電話番号 03-3815-5411)
	代 表 者 役職名・氏名	東京大学医学部附属病院 病院長 斉藤 延人



下記の遺伝子治療臨床研究について、重大な事態等が生じたので別添のとおり報告します。


記

遺伝子治療臨床研究の課題名	総括責任者の所属・職・氏名
ホルモン療法抵抗性再燃前立腺癌に対する増殖型遺伝子組換え単純ヘルペスウイルス G47Δを用いたウイルス療法の臨床研究	東京大学医学部附属病院・ 泌尿器科・男性科・准教授 福原 浩

## 遺 伝 子 治 療 臨 床 研 究 重 大 事 態 等 報 告 書

(初回申請年月日) 平成 23 年 9 月 22 日
-------------------------------

研究の名称	ホルモン療法抵抗性再燃前立腺癌に対する増殖型遺伝子組換え単純ヘルペスウイルス G47 $\Delta$ を用いたウイルス療法の臨床研究
研究実施期間	平成 24 年 8 月 7 日 から 平成 29 年 8 月 6 日 まで

総括責任者	所属部局の所在地	113-8655 東京都文京区本郷 7-3-1	
	所属機関・部局・職	東京大学医学部附属病院・泌尿器科・男性科・准教授	
	氏名	福原 浩 	
実施の場所	所在地	113-8655 東京都文京区本郷 7-3-1	
	名称	東京大学医学部附属病院	
	連絡先	03-3815-5411	
総括責任者以外の研究者	氏名	所属機関・部局・職	役割
	藤堂具紀	東京大学医科学研究所・先端医療研究センター・先端がん治療分野・教授	遺伝子治療臨床研究における指導。ウイルス管理と準備。
	稲生靖	東京大学医科学研究所・先端医療研究センター・先端がん治療分野・准教授	ウイルス管理と準備、標本の管理と処理。
	本間之夫	東京大学医学部附属病院・泌尿器科・男性科・教授	臨床研究における指導。
	藤村哲也	東京大学医学部附属病院・泌尿器科・男性科・講師	患者の術前術後管理。
	竹島雄太	東京大学医学部附属病院・泌尿器科・男性科・助教	患者の術前術後管理。
	森川鉄平	東京大学医学部附属病院・病理部・講師	病理学的評価・解析。

審査委員会の意見	今回の死亡については、遺伝子治療（ウイルス療法）による直接の因果関係は認められないが、今後も安全性の確認と治療効果の把握に努めながら遺伝子治療（ウイルス療法）を継続願いたい。	
	審査委員会の長の職名	氏名
	東京大学医学部遺伝子治療臨床研究審査委員会 委員長 東京大学医学部附属病院薬剤部 教授	鈴木 洋史

研究の区分	○遺伝子治療臨床研究（ウイルス療法）
研究の概要	本研究は、前立腺非摘出でホルモン治療後に再燃してきた再燃前立腺癌の患者を対象とし、遺伝子組換え単純ヘルペスウイルス I 型（herpes simplex virus1、以下 HSV-1）である G47Δ を前立腺内に投与する。コホート単位で 3 段階に用量を増加し、安全性の評価すなわち有害事象の種類と発生頻度の調査を主目的とする。副次目的として、血清前立腺特異抗原値（PSA 値）の変化により抗腫瘍効果を評価する。
対象疾患	本研究は、前立腺非摘出で、ホルモン療法が無効となった再燃前立腺癌患者を対象とする。前立腺全摘除術を受けずにホルモン療法を行っていた前立腺癌患者で、ホルモン療法が無効となったと判断された者（腹骨盤部 CT 検査や骨シンチグラフィの画像検査にて遠隔転移を認める者も含み、抗癌剤ドセタキセル投与の有無は問わない）、ホルモン療法無効と判断された後で前立腺癌の存在が病理学的に確認された者、Performance Status (PS) が 0 または 1 であること、などの選択規準を満たし、かつ除外規準に該当しない者を対象とする。
重大事態等の発生時期	平成 27 年 3 月 28 日
重大事態等の内容及びその原因	<p>内容 被験者死亡 原因 原病である前立腺癌の増悪 経過</p> <p>1. ウイルス療法実施までの経過 平成 23 年 2 月 8 日に PSA 112.57ng/mL の高値のため他院にて前立腺針生検を施行し、病理検査にて Adenocarcinoma, Gleason score 4+4=8 の前立腺癌と診断された。CT および骨シンチ検査にて明らかな転移を認めないものの右水腎尿管を認め、前立腺癌 cT3N1M0 として、同年 2 月 23 日よりゴセレリン+クロルマジノンのホルモン療法（MAB 療法）を開始した。クロルマジノン（平成 23 年 7 月 29 日）ピカルタミド（平成 24 年 5 月 11 日）、フルタミド（平成 24 年 7 月 13 日）に抵抗性となり、平成 24 年 7 月より salvage radiotherapy 76Gy/38Fr 行った。平成 25 年 3 月 29 日には PSA 再上昇認めゴセレリン+エチニルエストラジオールに、さらに全身倦怠感・下肢浮腫・体重増加などの副作用出現にてゴセレリン+エストラムスチンに変更したもののさらなる PSA 上昇認め、平成 25 年 6 月 10 日に東大病院に紹介受診となった。平成 25 年 7 月 3 日に前立腺針生検を施行して前立腺癌が確認され、登録前 PSA 値は 11.03ng/mL であった。</p> <p>2. ウイルス療法の実施 平成 25 年 7 月 17 日の適格性判定委員会にて適格と判定され、7 月 24 日当院入院（入院時 86 歳）。7 月 25 日、局所麻酔下に G47Δ（<math>3 \times 10^8</math> pfu）を経直腸超音波ガイド下に会陰部で経皮的に投与した。8 月 8 日にも、局所麻酔下に、同量の G47Δ を同様に投与した。G47Δ に関連する重篤な有害事象は認められなかった。</p> <p>3. ウイルス療法後の経過 第 2 回投与 3 ヶ月後（10 月 28 日）の PSA 値 37.60ng/mL で、25% 以上の上昇が 2 回連続して見られ PD（progressive disease）と判定された。その後外来にてゴセレリンのホルモン療法は継続し、平成 26 年 2 月 19 日よりゴセレリンをデガレリクスに変更、4 月 16 日よりデキサメサゾン 1mg 内服開始した。また、平成 25 年 10 月 28 日より尿道カテーテル留置となった。また、貧血のため、平成 26 年 1 月 20 日、2 月 17 日、6 月 25 日、10 月 27 日、平成 27 年 1 月 5 日、2 月 23 日に輸血を行った。3 月 3 日より緩和医療目的に松原アーバンクリニックに入院していたが、3 月 28 日に永眠された。</p>

	<p>4. ウイルス療法との関連</p> <p>G47Δ第2回投与3ヶ月後(平成25年10月28日)の時点で治療前に比べてPSA値の上昇が認められ、その後のCTおよび骨シンチでも経時的に前立腺や骨転移は増大していたこと、癌発見から死亡まで49ヶ月、MAB療法のホルモン抵抗性となってから45ヶ月、登録されてから20ヶ月の経過であり、臨床経過および画像所見は前立腺癌の進行に伴うものとして矛盾しないこと、プロトコル治療期間中G47Δに起因すると考えられる重篤な有害事象が認められなかったことなどから、死亡は原疾患の進行によるものと推定される。</p> <p>(参考: ホルモン療法抵抗性症例を対象とした、抗癌剤ドセタキセルの大規模臨床試験(RCT)2種類の結果では、対照群の生存期間中央値は15-16ヶ月と報告されている。)</p>
その後の対応状況	<p>本ウイルス療法の安全性の確認</p> <p>第1回目と第2回目のG47Δ投与それぞれの翌日、2日目、3日目、4日目および第2回投与7日後の血液、尿、唾液のPCR検査を実施したが、第2回投与7日後にはG47ΔのDNAは検出されなかった。G47Δ第2回投与3ヶ月、6ヶ月の腹骨盤部CT検査では骨転移巣の増大は見られたものの、重篤な炎症などを疑わせる所見は観察されなかった。</p>

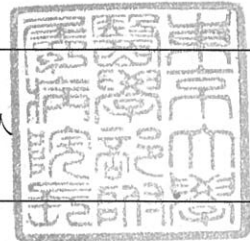
別紙様式第5

遺 伝 子 治 療 臨 床 研 究 重 大 事 態 等 報 告 書

平成 27 年 6 月 11 日

厚生労働大臣 塩崎恭久 殿

実 施 施 設	所 在 地	東京都文京区本郷 7-3-1 (郵便番号 113-8655)
	名 称	東京大学医学部附属病院 (電話番号 03-3815-5411)
	代 表 者 役職名・氏名	東京大学医学部附属病院 病院長 齊藤 延人



下記の遺伝子治療臨床研究について、重大な事態等が生じたので別添のとおり報告します。


記


遺伝子治療臨床研究の課題名	総括責任者の所属・職・氏名
ホルモン療法抵抗性再燃前立腺癌に対する増殖型遺伝子組換え単純ヘルペスウイルス G47Δを用いたウイルス療法の臨床研究	東京大学医学部附属病院・ 泌尿器科・男性科・准教授 福原 浩

遺 伝 子 治 療 臨 床 研 究 重 大 事 態 等 報 告 書

(初回申請年月日) 平成 23 年 9 月 22 日
-------------------------------

研究の名称	ホルモン療法抵抗性再燃前立腺癌に対する増殖型遺伝子組換え単純ヘルペスウイルス G47 Δを用いたウイルス療法の臨床研究
研究実施期間	平成 24 年 8 月 7 日 から 平成 29 年 8 月 6 日 まで

総括責任者	所属部局の所在地	113-8655 東京都文京区本郷 7-3-1	
	所属機関・部局・職	東京大学医学部附属病院・泌尿器科・男性科・准教授	
	氏名	福原 浩 	
実施の場所	所在地	113-8655 東京都文京区本郷 7-3-1	
	名称	東京大学医学部附属病院	
	連絡先	03-3815-5411	
総括責任者以外の研究者	氏名	所属機関・部局・職	役割
	藤堂具紀	東京大学医科学研究所・先端医療研究センター・先端がん治療分野・教授	遺伝子治療臨床研究における指導。ウイルス管理と準備。
	稲生靖	東京大学医科学研究所・先端医療研究センター・先端がん治療分野・准教授	ウイルス管理と準備、標本の管理と処理。
	本間之夫	東京大学医学部附属病院・泌尿器科・男性科・教授	臨床研究における指導。
	藤村哲也	東京大学医学部附属病院・泌尿器科・男性科・講師	患者の術前術後管理。
	竹島雄太	東京大学医学部附属病院・泌尿器科・男性科・助教	患者の術前術後管理。
	森川鉄平	東京大学医学部附属病院・病理部・講師	病理学的評価・解析。

審査委員会の意見	今回の死亡については、遺伝子治療（ウイルス療法）による直接の因果関係は認められないが、今後も安全性の確認と治療効果の把握に努めながら遺伝子治療（ウイルス療法）を継続願いたい。	
	審査委員会の長の職名	氏名
	東京大学医学部遺伝子治療臨床研究審査委員会 委員長 東京大学医学部附属病院薬剤部 教授	鈴木 洋史 

研究の区分	○遺伝子治療臨床研究（ウイルス療法）
研究の概要	本研究は、前立腺非摘出でホルモン治療後に再燃してきた再燃前立腺癌の患者を対象とし、遺伝子組換え単純ヘルペスウイルスI型（herpes simplex virus1、以下HSV-1）であるG47Δを前立腺内に投与する。コホート単位で3段階に用量を増加し、安全性の評価すなわち有害事象の種類と発生頻度の調査を主目的とする。副次目的として、血清前立腺特異抗原値（PSA値）の変化により抗腫瘍効果を評価する。
対象疾患	本研究は、前立腺非摘出で、ホルモン療法が無効となった再燃前立腺癌患者を対象とする。前立腺全摘除術を受けずにホルモン療法を行っていた前立腺癌患者で、ホルモン療法が無効となったと判断された者（腹骨盤部CT検査や骨シンチグラフィの画像検査にて遠隔転移を認める者も含み、抗癌剤ドセタキセル投与の有無は問わない）、ホルモン療法無効と判断された後で前立腺癌の存在が病理学的に確認された者、Performance Status（PS）が0または1であること、などの選択規準を満たし、かつ除外規準に該当しない者を対象とする。
重大事態等の発生時期	平成27年5月8日
重大事態等の内容及びその原因	<p>内容 被験者死亡 原因 原病である前立腺癌の増悪 経過</p> <p>1. ウイルス療法実施までの経過 平成25年7月にPSA 22.8ng/mLの高値のため他院にて前立腺針生検を施行し、病理検査にてAdenocarcinoma, Gleason score 5+5=10の前立腺癌と診断された。CTおよび骨シンチ検査にて直腸浸潤疑い、左外腸骨リンパ節転移を認め、前立腺癌cT4N1M0として、同年8月12日よりゴセレリン+ビカルタミドのホルモン療法（CAB療法）を開始した。ビカルタミドに抵抗性となり、平成26年1月16日に東京大学医学部附属病院に紹介受診となった。2月3日にビカルタミドは中止とした。2月26日に前立腺針生検を施行して前立腺癌が確認され、登録前PSA値は25.52ng/mLであった。</p> <p>2. ウイルス療法の実施 平成26年3月19日の適格性判定委員会にて適格と判定され、3月26日当院入院（入院時74歳）。3月27日、局所麻酔下にG47Δ（<math>3 \times 10^8</math> pfu）を経直腸超音波ガイド下に会陰部で経皮的に投与した。4月10日および4月17日にも、局所麻酔下に、同量のG47Δを同様に投与した。G47Δに関連する重篤な有害事象は認められなかった。</p> <p>3. ウイルス療法後の経過 治療後PSAの低下を認めたが、第3回投与3ヶ月後（7月8日）のPSA値27.10ng/mLとなり、25%以上の上昇が2回連続して見られPD（progressive disease）と判定された。その後外来にてゴセレリンのホルモン療法は継続したが、第3回投与6ヶ月後（10月1日）のPSA値85.12ng/mLと上昇を認め、10月8日より尿道カテーテル留置となった。抗癌剤ドセタキセル投与の方針となり、紹介元病院に転院の方針となった。 平成26年11月10日より紹介元病院に転院し、平成26年12月2日、平成27年1月6日にドセタキセル110mgを投与したが、肛門からの出血のために投与中止となった。2月25日に出血コントロール目的に人工肛門造設術が施行された。4月27日より緩和医療目的に紹介元病院に入院していたが、5月8日に永眠された。</p>

	<p>4. ウイルス療法との関連</p> <p>G47Δ 第3回投与3ヶ月後(平成26年7月8日)の時点で、一時低下していたPSA値の再上昇が認められ、その後のCT検査でも経時的にリンパ節転移は増大していたこと、CAB療法のホルモン抵抗性となってから15ヶ月、登録されてから14ヶ月の経過であり、臨床経過および画像所見は前立腺癌の進行に伴うものとして矛盾しないこと、プロトコル治療期間中G47Δに起因すると考えられる重篤な有害事象が認められなかったことなどから、死亡は原疾患の進行によるものと推定される。</p> <p>(参考：ホルモン療法抵抗性症例を対象とした、抗癌剤ドセタキセルの大規模臨床試験(RCT)2種類の結果では、対照群の生存期間中央値は15-16ヶ月と報告されている。)</p>
その後の対応状況	<p>本ウイルス療法の安全性の確認</p> <p>第1回目、第2回目と第3回目のG47Δ投与それぞれの翌日、2日目、3日目、4日目および第3回投与7日後の血液、尿、唾液のPCR検査を実施したが、第3回投与7日後にはG47ΔのDNAは検出されなかった。G47Δ 第3回投与3ヶ月、6ヶ月の腹骨盤部CT検査ではリンパ節転移巣の増大は見られたものの、重篤な炎症などを疑わせる所見は観察されなかった。</p>